

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Rigidez arterial aumentada en la infección por VIH:
factores asociados**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Clara Sánchez Parra

Directores

**Arturo Fernández-Cruz Pérez
Vicente Estrada Pérez**

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA



RIGIDEZ ARTERIAL AUMENTADA EN LA INFECCIÓN POR VIH: FACTORES ASOCIADOS.

TESIS DOCTORAL

CLARA SÁNCHEZ PARRA

DIRECTORES DE TESIS:

ARTURO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ

VICENTE ESTRADA PÉREZ

MADRID, 2012

TESIS DOCTORAL

RIGIDEZ ARTERIAL AUMENTADA EN LA INFECCIÓN POR VIH: FACTORES ASOCIADOS.

Esta memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor en
Medicina

por la Universidad Complutense de Madrid por la licenciada:

Clara Sánchez Parra

Directores de tesis:

Vicente Estrada Pérez

Arturo Fernández-Cruz

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA

LOS DOCTORES

VICENTE ESTRADA PÉREZ Y ARTURO FERNÁNDEZ-CRUZ

ACREDITAN: Que Clara Sánchez Parra ha realizado bajo su dirección, la memoria de esta tesis titulada:

RIGIDEZ ARTERIAL AUMENTADA EN LA INFECCIÓN POR VIH:

FACTORES ASOCIADOS.

La originalidad del trabajo, el riguroso estudio clínico, así como la extensa revisión bibliográfica realizada, permiten considerar este trabajo adecuado para su presentación como Tesis Doctoral para optar al título de Doctor en Medicina.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Madrid a 26 de Marzo del 2012.

Vicente Estrada Pérez

Arturo Fernández-Cruz

“Vive como si fueras a morir mañana. Aprende como si fueras a vivir para siempre”.

Mahatma Gandhi

“Nadie tiene tanta necesidad de una sonrisa como el que no se la puede dar a los demás”.

Paulo Coelho

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

En estos cinco últimos años he tenido la enorme suerte de conocer y de trabajar con personas que han contribuido —de una forma u otra— en mi formación, tanto a nivel personal como profesional, a quienes les estoy profundamente agradecida.

En primer lugar, debo mencionar a todos mis compañeros del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico San Carlos: a mis residentes mayores y pequeños, de ellos, mencionar a Sergio Serrano, quien me hizo descubrir el mundo de la investigación, por su estímulo y orientación; y, por supuesto, a mis co-R, por estar ahí siempre.

A mis adjuntos del servicio, especialmente a las Doctoras Carmen Cuervo y Mercedes García, con quienes compartí, el que para mí fue el año más difícil, mi primer año de residencia, y a los Doctores Tomás Santillana y Baltasar Orejas, a quienes admiro profundamente por ser auténticos maestros en el arte de la medicina, por continuar transmitiendo sus conocimientos, por enseñarme la verdadera esencia del médico internista. Todos ellos han influido enormemente en mi práctica clínica.

A Arturo Fernández-Cruz, por sus consejos, dedicación y ejemplar vocación investigadora.

Expresar toda mi gratitud a mi tutor y director de tesis, Vicente Estrada, quien me guió a lo largo de este trabajo con su experiencia, apoyo y gran entusiasmo, por su gran calidad humana y científica, generosidad y dedicación a los pacientes con VIH.

A Jesús Díaz, por su profesionalidad y eficiencia, pero sobre todo, por su paciencia, por las horas compartidas delante del ordenador para sacar adelante este trabajo.

A toda la unidad de HDEI e Hipertensión, por la ayuda en la recogida de datos, sin ellos no se podría haber llevado a cabo este proyecto.

A todos los pacientes, quienes nos brindan día a día toda su confianza y colaboración, verdaderos protagonistas de este trabajo.

A mis amigos, sobre todo a Víctor, por su apoyo y compañía durante estos años, tanto en los buenos como en los malos momentos.

A mi familia, en especial a mi madre, a la que siempre tengo presente y me da fuerzas cada día, a mi padre Félix y a mi hermana Marina, por su cariño e incondicional respaldo.

Finalmente, a Arturo, mi pareja, amigo y compañero, por estar siempre a mi lado.

ÍNDICE

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
I. INTRODUCCIÓN.	1
1.– Historia de la infección por VIH/SIDA.	
2.– Impacto de la ECV sobre la morbimortalidad en pacientes con infección por el VIH.–	6
3.– Evidencia científica a cerca del aumento de riesgo CV en pacientes con infección por el VIH.	9
3.1. Eventos clínicos.	
3.1.1. Infarto agudo de miocardio.	
3.1.2. Isquemia miocárdica silente.	13
3.1.3. Enfermedad cerebrovascular.	14
3.1.4. Enfermedad arterial periférica.	16
3.2. Biomarcadores séricos.	17
3.2.1. Inflamación.	
– IL-6.	
– IL-18.	
– PCR.	
– Lipoproteína a.	18
3.2.2. Trombosis.	21
– Fibrinógeno.	
– D-dímero.	
– Homocisteína.	22
3.2.3. Daño miocárdico.	24
– ProBNP y NTproBNP.	
– CPK y CK-Mb.	30
3.2.4. Estrés oxidativo.	
3.2.5. Deterioro de la función renal.	31
– Nefropatía asociada al VIH.	33
– Albuminuria.	
– Aclaramiento estimado del FG.	34
* MDRD.	
* EPI.	35
– Cistatina C.	
– Deterioro de función renal y riesgo CV.	37
3.2.6. Translocación bacteriana.	38
3.3. Marcadores subrogados de RCV.	39

3.4. Cálculo del RCV (modelos matemáticos).	
3.4.1. En población general.	
– Framingham.....	40
– SCORE.....	41
3.4.2. En pacientes con infección por VIH.....	43
4.– Etiopatogenia de la aterosclerosis acelerada en la infección por el VIH.....	45
4.1. Mecanismos inflamatorios placa de ateroma.....	46
4.1.1. Disfunción endotelial.....	48
4.1.2. Internalización de monocitos–macrófagos.....	49
4.1.3. Activación de linfocitos T.	51
4.1.4. Progresión de la lesión arterioesclerótica.....	52
4.2. Factores relacionados con el VIH.....	54
4.2.1. La propia infección por VIH.....	55
– Disfunción endotelial y VIH.....	
4.2.2. Alteraciones metabólicas.	57
a) Pacientes naïve.....	
b) Pacientes en TARGA.....	58
– Metabolismo lipídico.....	
* Prevalencia.....	59
* Perfil lipídico según TAR.....	60
– IP.....	
– ITIAN.....	61
– ITINAN.....	63
* Patogénesis.....	65
– Lipodistrofia.....	66
– Resistencia insulínica y diabetes mellitus.....	67
– Hipertensión arterial.....	68
– Síndrome metabólico.....	
4.2.3. Infecciones concomitantes.....	69
a) Virus hepatitis B y C.....	
b) Otras.....	71
4.2.4. Factores de RCV tradicionales y emergentes.....	72
4.2.5. Síndromes coronarios agudos.....	73
5.– Valoración no invasiva del RCV subclínico.	74
5.1. Aterosclerosis subclínica.....	
5.2. Pacientes candidatos.....	76

5.3. Predicción del RCV.....	77
5.3.1. Grosor íntima-media carotídeo (GIMc).	
5.3.2. Distensibilidad arterial.....	78
5.3.3. Prueba de esfuerzo.	
5.3.4. Índice tobillo-brazo (ITB).	79
5.3.5. Calcificaciones coronarias por TAC.	
5.3.6. PET.	
 6.- Rigidez arterial (RA) y riesgo cardiovascular.	80
6.1. Perspectiva histórica.	
6.2. Definiciones.....	81
6.3. Diferencia entre las pequeñas y grandes arterias.	
6.4. Fisiopatología.	82
6.5. Métodos de evaluación de la RA.....	86
6.5.1. Presión de pulso (PP).	
6.5.2. Velocidad de la onda del pulso (VOP).....	87
6.5.3. Morfología de la onda del pulso.....	88
6.5.4. Cambios en el diámetro del vaso.....	90
6.5.5. Pulso digital.	
6.5.6. SPHYGMOCOR Px-Vx.....	91
6.6. Repercusión clínica de la RA.....	97
6.6.1. Hipertensión arterial (HTA).	
6.6.2. Cardiopatía isquémica.	
6.6.3. Enfermedad cerebrovascular.....	98
6.6.4. Insuficiencia renal crónica.	
6.7. RA en población general y en pacientes VIH.....	99
6.7.1. Estudios en población general.	
6.7.2. Estudios en pacientes con infección por VIH.....	102
- “Ageing”.	
- TARGA.....	103
- Linfocitos T CD 4.....	105
- Marcadores de activación inmune.....	107
- Marcadores de disfunción endotelial.....	109
- Carga viral VIH.	
 II. HIPÓTESIS	110
 III. OBJETIVOS	112

IV. MATERIAL Y MÉTODOS.	114
1. Diseño del estudio.	115
2. Población de estudio.	
3. Periodo del estudio.	
4. Tamaño de la muestra.	
5. Selección de pacientes.	
6. Variables del estudio.	116
6.1. Variable dependiente.	
6.2. Variables independientes.	120
6.2.1. Datos personales.	
6.2.2. Valores antropométricos.	
6.2.3. Datos clínicos.	121
6.2.4. Datos analíticos.	122
6.2.5. Tratamiento.	125
7. Técnica de recogida de la información.	
8. Consideraciones del estudio.	126
9. Análisis estadístico.	
9.1. Alx como variable continua.	
9.2. Análisis descriptivo general de la muestra.	127
9.3. Análisis comparativo RAA y PP normal.	
9.4. Análisis de datos.	128
 V. RESULTADOS.	 129
1. Análisis descriptivo.	130
2. Análisis del Alx como variable continua.	132
2.1. Variables demográficas y factores de RCV.	
2.2. Variables relacionadas con la infección por VIH.	135
2.3. Niveles de biomarcadores.	136
2.4. Riesgo CV.	139
3. Análisis comparativo en función de la presencia de ECVs.	140
3.1. Variables demográficas y FRCV.	
3.2. Variables relacionadas con la infección por VIH.	145
3.3. Niveles de biomarcadores.	148
3.4. Riesgo cardiovascular.	155
4. Análisis Multivariado.	156
– Modelo explicativo para los años de TARGA.	157
– Modelo explicativo para el NTproBNP.	158

VI. DISCUSIÓN.	160
1. Descripción general de la muestra.	161
2. Alx como variable continua.	164
3. Pacientes con infección por VIH y RAA.	168
4. Limitaciones del estudio.	173
4.1. Del material y métodos.	
4.2. Definición de rigidez arterial aumentada.	
Aplicabilidad clínica.	174
4.3. NTproBNP y RAA.	177
4.4. Deterioro de función renal y RAA.	
4.5. Escalas de cálculo del RCV en pacientes con infección por VIH.	
5. Relevancia clínica: consideraciones acerca del RCV en pacientes con infección por el VIH.	178
VII. CONCLUSIONES.	180
VIII. ANEXOS.	183
1. Escala Framingham.	184
2. Escala SCORE.	185
3. Escala de la OMS: Obesidad según IMC.	186
4. Lipodystrophy Severity Grading Scale.	187
5. Diagnóstico de DM según la ADA 1997/ OMS 1998.	188
6. Criterios diagnósticos Síndrome metabólico ATP III.	189
7. Consentimiento informado.	190
IX. BIBLIOGRAFÍA.	193
X. ÍNDICE DE TABLAS.	
Tabla 1: Clasificación CDC 1993 estadios VIH/SIDA.	3
Tabla 2: Categorías clínicas VIH/SIDA según CDC 1993.	4
Tabla 3: Principales enfermedades caracterizadas por niveles séricos de péptidos natriuréticos aumentados.	26
Tabla 4: Principales causas de FRA en pacientes con infección por VIH.	32
Tabla 5: Fármacos nefrotóxicos como causa de FRA.	32
Tabla 6: Efectos directos e indirectos del VIH favorecedores de la aterogénesis.	56
Tabla 7: Principales FRCV dependientes del paciente con infección por el VIH.	72

Tabla 8: Prevalencia y etiopatogenia de los FRCV en pacientes con infección por el VIH.....	73
Tabla 9: Parámetros de RA.....	81
Tabla 10: Relación entre RA aumentada y diversos FRCV en población general.....	100
Tabla 11: Características generales de la población.....	130
Tabla 12: Descripción de las variables relacionadas con la infección por VIH en el global de la muestra.....	131
Tabla 13: Características generales de la población de pacientes con infección por el VIH en función del Aix.....	134
Tabla 14: Relación entre variables relacionadas con la infección por VIH y el Aix.	135
Tabla 15: Relación entre biomarcadores de perfil glucémico, lipídico y de función renal y el Aix.....	137
Tabla 16: Relación entre marcadores de inflamación y trombosis y el Aix.....	138
Tabla 17: Relación entre la predicción de riesgo cardiovascular y el Aix.....	139
Tabla 18: Características generales de la población de pacientes con infección por el VIH en función de la presencia o no de RAA.....	141
Tabla 19: Tratamiento de base de la HTA, DM y DL en nuestra muestra de pacientes con infección por el VIH en función de la presencia o no de RAA.....	145
Tabla 20: Diferencias en las variables relacionadas con la infección por el VIH en función de la presencia o no de RAA.....	146
Tabla 21: Diferencias perfil glucémico, lipídico y de función renal según la presencia o no de RAA.....	149
Tabla 22: Diferencias entre marcadores inflamación y trombosis en función de la presencia o no de RAA.....	154
Tabla 23: Diferencias en la predicción de RCV en función de la presencia o no de RAA.....	155
Tabla 24: Modelo de regresión logística para las variables relacionadas con la presencia de RAA: MODELO EXPLICATIVO PARA LOS AÑOS DE TARGA.....	157
Tabla 25: Modelo de regresión logística para las variables relacionadas con la presencia de RAA: MODELO EXPLICATIVO PARA EL NT-proBNP.....	158
Tabla 26: Prevalencia y etiopatogenia de los FRCV en pacientes con infección por VIH.....	161
Tabla 27: Medidas que reducen la rigidez arterial.....	175

XI. ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1: Nuevas infecciones por VIH y muertes relacionadas con SIDA según el informe de ONUSIDA 2011.....	7
Figura 2: Causas de muerte en una cohorte de pacientes con infección por VIH en Europa y Norteamérica.....	8
Figura 3: Riesgo de IAM según la duración del TAR.....	12
Figura 4: NTproBNP y BNP.....	24
Figura 5: Sustancias liberadas por el endotelio.....	46
Figura 6: Efectos de las LDL modificadas.....	48
Figura 7: Adhesión e internalización del macrófago.....	48
Figura 8: Activación de linfocitos T.....	49
Figura 9: Acción sinérgica de citocinas.....	49
Figura 10: Papel de las LDL en la formación de la placa de ateroma.....	51
Figura 11: Progresión de las lesiones arterioescleróticas.....	52
Figura 12: Placa ateromatosa inestable –trombo intraluminal.....	53
Figura 13: Factores asociados a disfunción endotelial.....	55
Figura 14: Principales mecanismos que intervienen en la formación de la placa de ateroma.....	56
Figura 15: Cambios lipídicos en la infección por VIH.....	58
Figura 16: Estudio D:A:D: riesgo de dislipemia en la infección por VIH.....	60
Figura 17: Diferencias en la onda refleja en función de la elasticidad vascular.....	82
Figura 18: Factores mediadores de la rigidez arterial.....	83
Figura 19: Metaloproteinasas: factores inhibidores y activadores.....	84
Figura 20: Diferencias en la PP en función de la elasticidad vascular.....	85
Figura 21: Velocidad de la onda del pulso.....	87
Figura 22: Reflexión de la onda del pulso durante el ciclo cardiaco.....	88
Figura 23: Medida del índice de aumento (Alx).....	89
Figura 24: Comparación de los distintos métodos de evaluación de la RA.....	91
Figura 25: Relación edad y Alx, valores de referencia Sphygmocor Px.....	92
Figura 26: Esquema de cómo se realiza la tonometría radial.....	94
Figura 27: Tras realizar la técnica, el programa trata los datos y éstos aparecen en pantalla numéricamente y morfológicamente con dos ondas, la radial y la aórtica.....	95
Figura 28: Evolución de las tasas de mortalidad y uso de terapia antirretroviral de gran actividad incluyendo un inhibidor de proteasa (IP) en pacientes portadores de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con CD4 < 100/mm ³	103

Figura 29: Correlación entre el valor nadir de CD4 y la medida de la RA mediante el Aix (arriba) y la VOP (abajo).	106
Figura 30: Diferencias en RA en pacientes VIH+ /-. Menor RA (GIMc) cuanto mayores son las cifras de CD4 (izquierda) y CD8 (derecha) activados.	107
Figura 31: Menor RA cuanto mayores son las cifras de CD4 (izquierda) y CD8 (derecha) senescentes.	108
Figura 32: Asociación entre la activación y senescencia de las células T y la presencia de RA medida mediante el GIMc.	108
Figura 32: Gráficas de PP normal VS elevada.	118
Figura 33: Gráficas de PP elevada VS normal para una mujer y un hombre de igual edad e IMC.	119
Figura 34: Gráfica que relaciona la mediana de Aix con cada grupo de edad, observándose un incremento progresivo de los valores de Aix con la edad.	133
Figura 35: Diagrama de cajas. Valores de Aix según el sexo.	133
Figura 36: Histograma. Distribución de la muestra según el rango de edad.	142
Figura 37: Presencia de RAA según el grupo de edad.	143
Figura 38: Presencia de RAA según los valores de TAS.	144
Figura 39: Presencia de RAA en función de la CV.	148
Figura 40: Diagrama de barras. Presencia de RAA en función del deterioro funcional renal.	150
Figura 41: Diagrama de cajas. Presencia de RAA en función de la cifra de triglicéridos.	151
Figura 42: Diagrama de cajas. Presencia de RAA en función de la cifra de homocisteína.	152
Figura 43: Diagrama de cajas. Presencia de RAA en función de la cifra de NT-proBNP.	153

XII. ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

3TC: Lamivudina
 ABC: Abacavir
 AF: Antecedentes familiares
 AHA: *American Heart Association*
 ApoA: Apolipoproteína A
 ApoB: Apolipoproteína B
 ATP III: *American Treatment Panel III*
 ATV: Atazanavir
 ATV/r: Atazanavir potenciado con ritonavir

AUC: Área bajo la curva ROC
Aix: *Augmentation index o índice de aumento*
BNP: Péptido natriurético cerebral
CAC: Calcio arterial coronario
CCR2: *Chemokine Receptor 2*
CDC: *Center for Disease Control and Prevention*
cHDL: *High density lipoprotein-cholesterol*
CK: Creatin kinasa
CK-MB: Creatin kinasa, fracción MB
cLDL: *Low density lipoprotein-cholesterol*
Cr: Creatinina
CV: Carga viral
cVLDL: *Very low density lipoprotein-cholesterol*
Cys: Cistatina
D4T: Estavudina
DA: Distensibilidad arterial
D:A:D: *Data Collection of Adverse Events Study*
DDI: Didanosina
DE: Desviación estándar
Dim-D: Dímeros D
DL: Dislipemia
DM: Diabetes mellitus
DRI: Deterioro renal incipiente
EAP: Enfermedad arterial periférica
ECV: Enfermedad cardiovascular
ECVs: Enfermedad cardiovascular subclínica
EFV: Efavirenz
EGFR: Estimación de la tasa de filtrado glomerular
EMA: *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*
EPI: *Epidemiology Collaboration Group*
FDA: *US Food and Drug Administration*
FG: Filtrado glomerular
FPV: Fosamprenavir
FPV/r: Fosamprenavir potenciado con ritonavir
FRAM: *Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection Study*
FRCV: Factor(es) de riesgo cardiovascular
GFR: *Glomerular filtration rate*
GIMc: Grosor íntima-media carotideo
HbA1C: Hemoglobina glicosilada
HOMA: *Homeostasis Model Assessment*
HOPE: *Heart Outcome Prevention Evaluation Study*

HOPS: *HIV Outpatient Study*

HR: *Hazard ratio*

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

IDV: Indinavir

IFN: Interferón

IL-6: Interleukina-6

IL-18: Interleukina 18

IMC: Índice de masa corporal

IMTc: Índice íntima-media carotídeo

ITIAN/NRTI: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

ITINAN/NNRTI: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos

IP: Inhibidores de la proteasa

IR: Insulin-resistencia

ITB: Índice tobillo-brazo

kDA: Kilodalton

Lp(a): Lipoproteína (a)

Lp-PLA2: Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína A2

LPV/r: Lopinavir potenciado con ritonavir

MACS: *Multicenter AIDS Cohort Study*

MCP-1: *Monocyte chemoattractant protein-1*

NFV: Nelfinavir

NO: Óxido nítrico

NT-proBNP: Fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral

NVP: Nevirapina

OR: Odds ratio

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

PAI-I: Inhibidor del activador del plasminogeno I

PCR: Proteína C reactiva ultrasensible

PET: Tomografía por emisión de positrones

PLA2: Fosfolipasa A2

PP: presión de pulso

PPAR: *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*

PROSPER: *The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*

P25: Percentil 25

P50: Mediana o percentil 50

P75: Percentil 75

RA: Rigidez arterial
RAA: Rigidez arterial aumentada
RCV: Riesgo cardiovascular
RFA: Reactantes de fase aguda
RIQ: Rango intercuartílico
RMN: Resonancia magnética nuclear
ROC: *Receiver Operating Characteristic* o Estadístico C
RR: Riesgo relativo
SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*
SM: Síndrome metabólico
SMART: *Strategies for Management of Antirretroviral Therapy Study*
SQV: Saquinavir
SQV/r: Saquinavir potenciado con ritonavir
TAR: Tratamiento antirretroviral
TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TC: Tomografía axial computerizada
TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α
VCAM: Molécula de adhesión vascular
VHB: Virus de la hepatitis B
VHC: Virus de la hepatitis C
VIH/HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana
VOP/PWV: Velocidad de la onda de pulso/Pulse wave velocity
VS: *Versus*
WIHS: *Women's Interagency HIV Study*

I.- INTRODUCCIÓN.

I.- INTRODUCCIÓN.

1.- HISTORIA DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA.

La publicación el 5 de Junio de 1981 en *Morbidity and Mortality Weekly Report*, de un informe sobre cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en hombres jóvenes previamente sanos¹, supuso el inicio de una nueva epidemia que rápidamente se expandió a nivel mundial.

Así, hace ya más de 30 años, comenzó la convivencia del ser humano con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Fue, en efecto, en los albores de 1981 cuando M. S. Gotlied publicó 5 casos de hombres jóvenes homosexuales estudiados en 3 hospitales diferentes de Los Ángeles, California, EE.UU., que presentaban neumonía por un germen oportunista: el protozoo *Pneumocystis carinii*. En junio de ese mismo año se dio a conocer otro estudio de 26 casos de hombres homosexuales con sarcoma de Kaposi, solo o asociado a la neumonía antes mencionada o a otros tipos de infecciones oportunistas. Comenzó entonces una carrera científica y médica que no tiene parangón en la historia de la humanidad: se establecía así de forma definitiva el comienzo de una epidemia de la cual, lamentablemente el mundo de comienzos del siglo XXI, aún no se ha podido librar.

En julio de 1982 en una reunión celebrada en Washington, surgió finalmente el acrónimo AIDS o SIDA, iniciales de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. En septiembre de ese mismo año el síndrome sería definido por el *Centers for Disease Control (CDC)*, (Atlanta, Estados Unidos).

En 1983 el equipo de Luc Montagnier aisló el LAV (virus asociado a linfadenopatías)², más tarde conocido por VIH, y que Robert Gallo identificó como el causante del SIDA³. Las vías de transmisión del virus fueron reconocidas. La estigmatizante enfermedad de las cuatro haches (iniciales de los grupos sociales donde se habían detectado más casos de la enfermedad: homosexuales, heroinómanos, haitianos, y hemofílicos, este grupo se había añadido en 1983) pasaba de estar relacionada con ciertos grupos a ser entendida como una enfermedad vírica con una epidemiología propia, siendo un riesgo para toda la sociedad (1985).

Nacía así la sub-familia de los Lentivirus, compuesta hoy por el VIH-1 y el VIH-2.

En Mayo de 1986 los CDC presentaron una clasificación de la enfermedad⁴ según los grados de progresión de esta en 4 grupos, desde la primoinfección hasta el grupo de enfermedades asociadas a la inmunodeficiencia. Esta fue revisada en 1987⁵ añadiendo infecciones oportunistas. En 1990 la organización Mundial de la Salud (O.M.S.) propuso un nuevo estadiaje basándose en la situación clínica ,4 grupos, y en parámetros inmunológicos⁶. En esta última está inspirada la clasificación de los C.D.C. de 1993⁷, que con algunas particularidades es la más usada en nuestro ámbito desde principios de 1994 (tablas 1 y 2).

Tabla 1: Clasificación CDC 1993 estadios VIH/SIDA. Modificada de referencia 7.

CLASIFICACION CDC 1993	CATEGORIAS CLINICAS		
	A	B	C
Categorías de linfocitos CD4	Infección asintomática o LGP. INFECCION AGUDA	Sintomática no A no C	Indicadoras de SIDA
≥ 500 cel/mm ³	A1	B1	C1
200-499/mm ³	A2	B2	C2
< 200/m L	A3	B3	C3

Tabla 2: Categorías clínicas VIH/SIDA según CDC 1993. Modificada de referencia 7.

Categoría A	
Infección por el VIH asintomática	
Linfadenopatía generalizada persistente	
Síndrome retroviral agudo	
Categoría B	
Angiomatosis bacilar	Leucoplasia vellosa oral
Candidiasis	Herpes zóster
Oral	Púrpura trombocitopénica idiopática
Vaginal recurrente	Listeriosis
Displasia cervical	Enfermedad inflamatoria pélvica
Síntomas constitucionales (fiebre o diarrea) desde hace más de 1 mes	Neuropatía periférica
Categoría C	
Cáncer cervical invasivo	Isosporidiasis con diarrea de más de 1 mes
Candidiasis (esófago, tráquea, bronquios o pulmón)	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Caquexia relacionada con el VIH (pérdida involuntaria de mayor del 10% del peso y diarrea crónica o fatigabilidad y fiebre de más de 30 días de causa no filiada)	Linfoma no hodgkiniano de células B o fenotipo inmunológico desconocido y con histología de células pequeñas no hendidas o inmunoblástico
Citomegalovirus (enfermedad por citomegalovirus de cualquier órgano, excepto hígado, bazo o ganglios linfáticos)	Linfoma primitivo de cerebro
Coccidioidomicosis extrapulmonar	<i>M. kansasii</i> o <i>M. avium</i> (infección diseminada)
Criptococosis (extrapulmonar)	<i>M. tuberculosis</i> (enfermedad localizada o diseminada)
Criptosporidiasis (con diarrea de más de 1 mes)	Neumonía bacteriana recurrente (2 episodios o más en 12 meses)
Demencia relacionada con el VIH (alteración cognitiva o motora que interfiere con las actividades de la vida diaria)	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Estrongiloidiasis (extraintestinal)	Nocardiosis
Herpes simple con ulceración mucocutánea de más de 1 mes o bronquitis, esofagitis o neumonitis	Sarcoma de Kaposi
Histoplasmosis extrapulmonar	Salmonelosis (no tífica), bacteriemia recidivante

Una vez identificada la causa como un retrovirus, comenzó la carrera en busca de fármacos que inhibiesen la transcripción inversa, un paso biológico esencial en el ciclo vital de este tipo de virus.

En septiembre de 1986 fue introducido el AZT (Zidovudina)⁸, el primer fármaco activo frente al VIH cuya aprobación para terapia del SIDA se produjo en 1987. El AZT había sido sintetizado en 1964⁹ para ser utilizado como antineoplásico campo para el que demostró una absoluta ineficacia. Se iniciaba una nueva fase en la historia del SIDA, la de la terapia antirretroviral y la posibilidad de supervivencia. Al final de este año, el número de casos de SIDA comunicado por la OMS (85 países) era de 38.401, el 83%, entonces, en

América. Pero la esperanza inicial pronto se desvaneció, en no mucho tiempo el VIH se hacía resistente a este medicamento y la enfermedad seguía entonces su mortal curso.

En el inicio de la década de los 90 se estimaba que existían ya cerca de 500.000 portadores del VIH en Europa y en Asia, cerca de 2.000.000 en América y más de 5.500.000 en África. El primer día de enero de 1995, el número acumulado de casos de SIDA en el mundo había llegado al millón. La industria farmacéutica aceleraba los pasos para obtener nuevos antirretrovirales. El bienio 1995–1996 supuso un giro radical en la historia de la enfermedad, al menos en el mundo desarrollado. La llegada de un nuevo grupo de fármacos genéricamente denominado inhibidores de la proteasa abrió la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). En 1996 aparece un nuevo tipo de antirretrovirales los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. En la 11ª Conferencia Internacional sobre SIDA celebrada en julio en Vancouver, la atmósfera estaba electrizada de excitación según se deduce de la noticia que se podía leer en *Los Ángeles Times* del 12 de Julio, “el tratamiento agresivo con múltiples drogas convierte el SIDA mortal en una enfermedad crónica, tratable, como la diabetes”¹⁰.

El tratamiento combinado pasó a formar parte del día a día de los individuos infectados, alterando su pronóstico, pero sobre todo mejorando su calidad de vida. Así, desde los años 90 se vive la cronificación de la enfermedad, descubriendo además la era de la toxicidad del tratamiento antirretroviral. Desde entonces son ya más de 20 los fármacos disponibles para el tratamiento de una infección que, hasta hoy, sigue siendo incurable. La epidemia sigue avanzando a nivel mundial.

2.- IMPACTO DE LA ECV SOBRE LA MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.

En los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) la importancia de la enfermedad cardiovascular (ECV) arteriosclerótica ha venido creciendo de forma progresiva desde la introducción y ulterior generalización del tratamiento antirretroviral combinado o de gran actividad (TARGA), cuyo objetivo es disminuir la morbilidad asociada a la infección por VIH.

La infección por el VIH constituye, después de más de 30 años de pandemia, uno de los grandes retos de la medicina del siglo XXI. Se ha objetivado un cambio importante en la historia natural, la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con infección por VIH desde la introducción del tratamiento antirretroviral, evidenciándose un drástico descenso de la incidencia y mortalidad de las enfermedades definitorias de SIDA.

A nivel mundial, se calcula que había unas 34 millones de personas viviendo con el virus en el año 2010, y desde 2005 las muertes relacionadas con el SIDA han disminuido de unos 2,2 millones hasta 1,8 millones en 2010. Desde 1995 se ha evitado una cifra estimada de 2,5 millones de muertes relacionadas con el SIDA en países de ingresos medios y bajos gracias al aumento del acceso al tratamiento del VIH¹¹.

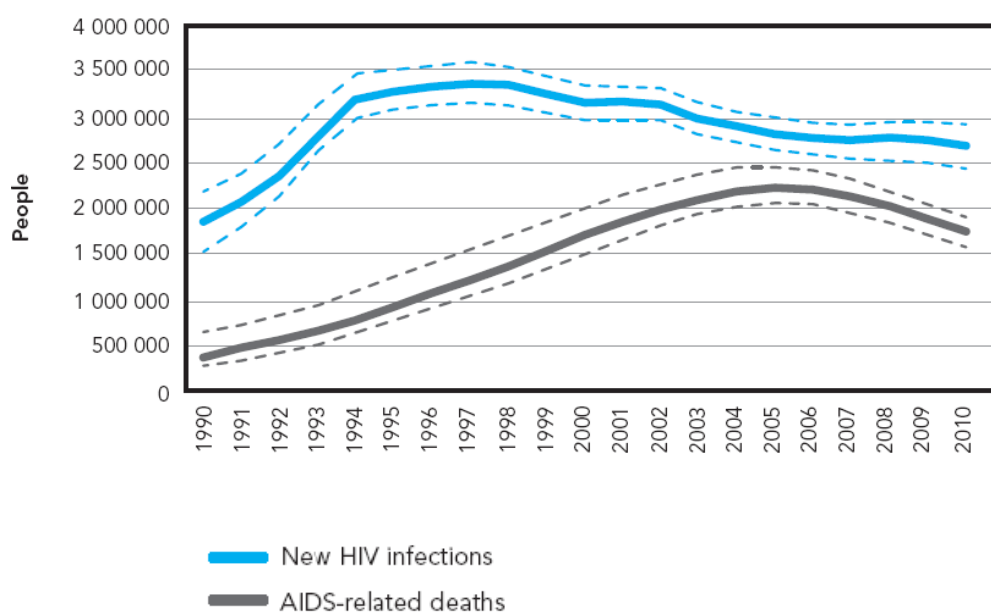


Figura 1: Nuevas infecciones por VIH y muertes relacionadas con SIDA según el informe de ONISIDA 2011 ¹¹

En contrapartida, el aumento de la supervivencia de estos pacientes, lleva aparejado un incremento en la prevalencia de diversos factores de riesgo cardiovascular (FRCV), tanto de los considerados tradicionales, muy especialmente del tabaquismo¹², como de aquellos inherentes a la propia infección por el VIH y al TARGA ^{13,14}.

Consecuentemente, se ha evidenciado un incremento en la prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular en estos pacientes, siendo la tercera causa de mortalidad, después de las Infecciones Oportunistas (IO) y las enfermedades hepáticas, en los pacientes infectados por el VIH. Según un estudio reciente, que agrupa diversas cohortes de personas con infección por VIH de Europa y Norteamérica¹⁵, la mortalidad relacionada con el SIDA está disminuyendo a medida que aumenta el tiempo bajo terapia. Este estudio evaluó un total de 39.272 personas y clasificó todos los fallecimientos acaecidos de acuerdo con las categorías del protocolo de *Causa de Muerte*.

En 1.597 (85%) de las 1.876 muertes que tuvieron lugar pudo ser asignada una causa de muerte definitiva. Entre dichas muertes, el 49,6% fueron asociadas con el SIDA. El 11,8% de los fallecimientos fueron debidos a cánceres no defintorios de SIDA, el 8,2% a infecciones no defintorias de dicho síndrome, y el 7,9 % a enfermedad cardiovascular, el 7,8% a violencia o a uso de drogas y el 7,1 % a enfermedad hepática (figura 2).

Cause of death (N = 1597)	N (%)	Incidence rate (95% CI) per 1000 yea	Cause of death (N = 1597)	N (%)	Incidence rate (95% CI) per 1000 years
AIDS	792 (49.6)	5.12 (4.78–5.49)	Violence³	124 (7.8)	0.80 (0.67–0.96)
Non-specified AIDS	190 (11.9)	1.23 (1.07–1.42)	Suicide	48 (3.0)	0.31 (0.23–0.41)
AIDS infection	366 (22.9)	2.37 (2.14–2.62)	Substance abuse	42 (2.6)	0.41 (0.32–0.52)
AIDS malignancy	236 (14.8)	1.52 (1.34–1.73)	Other violent death	34 (2.1)	0.22 (0.16–0.31)
Non AIDS malignancy	189 (11.8)	1.22 (1.06–1.41)	Liver-related	113 (7.1)	0.73 (0.61–0.88)
Non-AIDS infection	131 (8.2)	0.85 (0.71–1.01)	Hepatitis-related	63 (3.9)	0.41 (0.32–0.52)
CVD¹	126 (7.9)	0.81 (0.68–0.97)	Other liver-related	50 (3.1)	0.32 (0.25–0.43)
MI/IHD ²	51 (3.2)	0.33 (0.25–0.43)	Respiratory disease	25 (1.6)	0.16 (0.11–0.24)
Stroke	23 (1.4)	0.15 (0.10–0.22)	Renal failure	24 (1.5)	0.16 (0.10–0.23)
Other heart disease	52 (3.3)	0.34 (0.26–0.44)	Other causes with N<20	73 (4.6)	0.47 (0.38–0.59)

Figura 2: Causas de muerte en una cohorte de pacientes con infección por VIH en Europa y Norteamérica ¹⁵.

Así, la infección por el VIH ha pasado a considerarse una enfermedad crónica potencialmente controlable, ya que las complicaciones CV son un reflejo del aumento de la supervivencia de estos pacientes, permitiendo, por tanto, establecer un plan de seguimiento y prevención.

3.- EVIDENCIA CIENTÍFICA A CERCA DEL AUMENTO DE RIESGO CV EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH:

En la actualidad existen múltiples líneas de investigación que ponen de manifiesto un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en los pacientes con infección por VIH¹⁶.

Estos estudios han empleado como variables primarias tanto las propias manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (infarto agudo de miocardio, isquemia miocárdica silente, accidente vasculocerebral [AVC] y arteriopatía periférica)^{17,18,19,20,21} como diversos marcadores de aterosclerosis prematura y disfunción endotelial determinados a distintos niveles (carótidas, coronarias o arterias periféricas) y con diferentes procedimientos diagnósticos (EIM, CAC, FMD, rigidez arterial, índice tobillo/brazo, etc).

3.1. ESTUDIOS QUE SE FUNDAMENTAN EN LA APARICIÓN DE EVENTOS CLÍNICOS CARDIOVASCULARES O CEREBROVASCULARES:

3.1.1. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (IAM):

- **RETROSPECTIVOS:**

Algunos tienen un valor limitado por el hecho de no comparar con un grupo control VIH seronegativo. A destacar varios estudios recientes y, por tanto, más representativos de la situación clínica actual en lo que a características del TARGA y a otras diversas circunstancias se refiere, resultado evidente que los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de presentar un IAM que los individuos VIH-negativos.

El primero de ellos²², basado en los registros de altas hospitalarias de dos centros de primer nivel de una ciudad estadounidense: 3.851 pacientes VIH-positivos y 1.044.589 controles incluidos durante el periodo 1996–2004.

- **Incidencia de IAM significativamente mayor** entre los pacientes infectados por el VIH que entre los controles (11,13 frente a 6,98 episodios por 1.000 personas sanas – RR 1,75 con IC 95%, 1,51–2,02; $p < 0,0001$).
- Prevalencia de HTA, diabetes mellitus y dislipemia fue superior entre los pacientes con infección por el VIH⁶, lo cual puede justificar, en parte, el exceso de riesgo que hay en ellos.

El segundo²³, realizado en Dinamarca durante el periodo 1995–2004: 3.953 (HIV Cohort Study) con los de 373.856 individuos del **Danish National Hospital Registry**, investigó la tasa de “primera hospitalización por cardiopatía isquémica confirmada”, variable combinada que incluía tanto el diagnóstico de IAM como la realización de un *by-pass* coronario o de una revascularización coronaria percutánea. Los pacientes infectados por el VIH tuvieron un riesgo superior de tener una primera hospitalización por cardiopatía isquémica confirmada que los individuos de la población general:

- Naive ([RR]: 1,39; IC del 95%, 0,81–2,33), pero sin alcanzar significación estadística.
- TARGA: dicho riesgo fue significativamente mayor (RR: 2,12; IC del 95%, 1,62–2,76).

Un tercer estudio, *Veterans Affairs Quality Enhancement Database for HIV*, evaluó en 36.766 veteranos de guerra VIH positivos entre 1993 y 2001 el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares¹⁷. En este periodo hallaron que la mortalidad global disminuyó un 75%, mientras que la tasa de ingresos por enfermedad cardiovascular y cerebrovascular se mantuvo constante. La duración media del TARGA fue de 15 meses, una exposición breve para el desarrollo de ECV.

- PROSPECTIVOS:

Hasta qué punto el VIH determina un incremento del RCV, es una pregunta que podrá contestada con mayor exactitud en el futuro, ya que en muchas de las cohortes de estudio se recogiendo datos en la actualidad sobre la evolución de estos pacientes. Entre ellos destacan, por su carácter prospectivo longitudinal y por la magnitud de la población incluida, los siguientes:

– *Grupo de estudio D:A:D: (The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs)* ²⁴ integrada a su vez por 11 cohortes de diversos países de Europa, Australia y Estados Unidos, estudió prospectivamente la incidencia de infarto de miocardio en 23.468 sujetos con VIH. Tras una mediana de seguimiento de tres años se registraron 126 episodios, con un aumento del 26% por año de TARGA durante los primeros 4–6 años de exposición al tratamiento (figura 1). Además muchos de los FRCV clásicos (tabaquismo, edad más avanzada, sexo masculino, antecedentes de cardiopatía isquémica y diabetes) se asociaron también con un mayor riesgo de presentar IAM.

Riesgo de IAM según la duración del TAR Estudio DAD

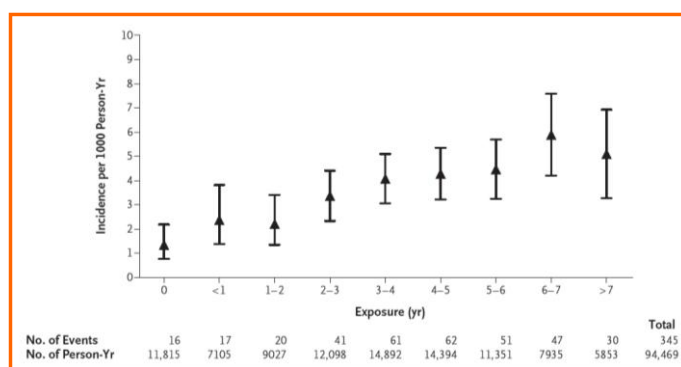


Figura 3: Riesgo de IAM según la duración del TAR.
Tomada de referencia ²⁴.

– **Ensayo SMART:** los estudios anteriores sugieren que la duración del TARGA se asocia con un incremento del riesgo de presentar eventos cardiovasculares. Sin embargo, este ensayo, uno de los más importantes de interrupción del TARGA, demostró que los pacientes aleatoriamente asignados a la rama de interrupción del tratamiento presentaron un riesgo mayor de sufrir eventos cardiovasculares que los sujetos en la rama de TARGA ininterrumpido, con un riesgo relativo de 1.6²⁵. Estos resultados sugieren que la supresión de la replicación viral puede ser particularmente importante en la disminución del RCV a través de la reducción de citocinas proinflamatorias (ej. IL-6), que pueden jugar un importante papel en la inflamación arterial.

– **French Hospital Database in HIV:** 1996 –1999, 34.976 varones infectados por el VIH que ingresaron o fallecieron por infarto de miocardio¹⁷. El riesgo de infarto de miocardio aumentó con la duración del tratamiento con inhibidores de proteasa (IP) (doble de riesgo si más de 18 meses que aquéllos cuya duración del tratamiento había sido menor).

- **Cohorte APROCO:** comparó el RCV predicho en una cohorte de pacientes con infección por VIH tratados con IP con una cohorte de sujetos VIH–negativos¹¹, siendo superior en los sujetos VIH positivos, tanto varones como mujeres (odds ratio 1.2 y 1.59 respectivamente).

3.1.2. ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE:

Los siguientes estudios son importantes si se tiene en cuenta que los individuos con isquemia miocárdica silente revelada por anomalías electrocardiográficas en reposo o tras una prueba de esfuerzo tienen un riesgo aumentado de IAM y muerte súbita.

- Uno de los diversos análisis parciales efectuados dentro del estudio **SMART**²⁵ investigó la presencia de trastornos electrocardiográficos indicativos de isquemia miocárdica (onda Q o descenso del segmento ST) en pacientes sin manifestaciones clínicas ni antecedentes de ésta (4.831 pacientes incluidos). La isquemia miocárdica silente así definida fue más frecuente que la cardiopatía isquémica sintomática (el 11,4 frente al 3,9%)²⁶. En el análisis de regresión logística múltiple los únicos factores independientemente asociados con la presencia de los mencionados trastornos electrocardiográficos fueron la edad mayor de 60 años y la realización concomitante de terapia antihipertensiva (marcador subsidiario de HTA), pero no así otros FRCV tradicionales ni la realización de TARGA en general o de una determinada clase de éste.

– Un estudio francés de casos y controles utilizó una **prueba de esfuerzo** en vez de un electrocardiograma en reposo²⁷ 99 pacientes VIH-positivos incluidos, todos TARGA desde al menos 12 meses antes y sin ningún antecedente ni síntoma de cardiopatía, 11 (10,1%) presentaron trastornos electrocardiográficos característicos de isquemia miocárdica durante la realización del ejercicio. Los factores asociados en el análisis multivariante con una prueba patológica fueron: edad más avanzada, lipoacumulación central e hipercolesterolemia.

– Hay dos estudios en los que se demuestra una prevalencia aumentada de **disfunción diastólica** (del 37% en un estudio transversal²⁸ y del 64 % en uno casos-control) en pacientes infectados por el VIH asintomáticos. En este último además de una menor tolerabilidad al ejercicio, los pacientes con infección por VIH presentaron una fracción de eyección y una velocidad sistólica pico medida por ecocardiografía-Doppler significativamente menores que los individuos del grupo control ($60,4 \pm 8,7$ frente a $66,9 \pm 6,9\%$; $p < 0,01$ y $1,4 \pm 1,6$ frente a $13,5 \pm 2,2$ cm/s; $p < 0,001$, respectivamente), hallazgos que pueden ser indicativos de una isquemia miocárdica silente²⁹.

3.1.3. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR:

La eficacia del TAR, el aumento de la esperanza de vida y los FRV en los pacientes con infección por VIH condicionan un mayor riesgo para la enfermedad cerebrovascular. La mayoría de los estudios realizados no distingue entre enfermedad cerebrovascular asociada a condiciones médicas relacionadas (como linfoma o infecciones oportunistas) o enfermedad cerebrovascular como resultado de un proceso en relación con el VIH aún por determinar³⁰.

– En la era previa al TAR se describió, en estudios de autopsia, una vasculopatía asintomática de pequeño vaso del SNC en pacientes con infección por VIH sin factores de riesgo vascular³¹. Así mismo, se evaluó la incidencia y causas de ictus en adultos jóvenes con SIDA, excluyendo aquellos en los cuales se había identificado una causa conocida de ictus en relación con esta enfermedad (endocarditis, infecciones oportunistas, linfoma primario del sistema nervioso central [SNC], sarcoma de Kaposi, meningoencefalitis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, absceso cerebral). En ese estudio, los pacientes con SIDA tenían un RR de ictus isquémico de 9,1 (IC 95%, 3,4–24,6) y de ictus hemorrágico de 12,7 (IC 95%, 4–40)³².

– Tras la introducción del TARGA, un estudio español³³ ha investigado de forma retrospectiva la incidencia y los factores de riesgo de los AVC isquémicos acaecidos entre 1996 y 2008 en una cohorte de pacientes infectados por el VIH que realizaban TARGA, utilizando como grupo control a los pacientes de la misma cohorte que no habían tenido ningún episodio de AVC. La incidencia de AVC isquémico fue de 189 episodios por 100.000 pacientes-año.

* Los factores asociados en el análisis multivariante fueron: alcoholismo (*odds ratio* [OR]: 7,13; IC del 95%, 1,69–30,11; $p = 0,007$), diagnóstico previo de SIDA (OR: 6,61; IC del 95%, 2,03–21,51; $p = 0,002$) y una menor duración del TARGA (OR: 0,97; IC del 95%, 0,96–0,99; $p < 0,001$). Cabe reseñar que el 24% de los pacientes que habían sufrido un ictus tenía aterosclerosis arterial importante.

Los mecanismos para el infarto cerebral en estos pacientes eran de forma clásica: el cardioembolismo y las enfermedades oportunistas del SNC o estados protrombóticos: déficit de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos o alteración de la fibrinólisis. Recientemente se han visto implicados otros mecanismos, como por ejemplo una alteración de la hemodinámica cerebral. Se ha comunicado alteración de la perfusión cerebral con tomografía computarizada³⁴ por emisión de fotón único con ¹³³Xe, presentando estos pacientes menor velocidad de flujo basal y menor respuesta vasodilatadora comparados con los controles, sin relacionarse estas alteraciones con la duración de la infección o el nivel de linfocitos CD4+. En este estudio no se analizó la relación con TAR³⁵.

La leucoaraiosis (marcador radiológico de enfermedad cerebral de pequeño vaso) y el volumen de lesiones de sustancia blanca en una población VIH positiva se asociaba a la edad y a la presión arterial sistólica, indicando que estaba en relación con enfermedad vascular isquémica de pequeño vaso y no en relación con su situación inmunológica³⁶.

3.1.4. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA:

La asociación de EAP prematura e infección por el VIH está claramente demostrada en diversos estudios, independientemente de la prueba utilizada, ya sea la ecografía en modo B de alta resolución³⁷, el índice tobillo-brazo o el uso de un tonómetro para la valoración de la rigidez arterial. Estos dos últimos se comentarán más adelante.

3.2. ESTUDIOS QUE SE FUNDAMENTAN EN DIVERSOS **BIOMARCADORES** SÉRICOS:

3.2.1. INFLAMACIÓN:

En general, independientemente de la causa, la respuesta inflamatoria sistémica se ha asociado a un aumento del riesgo de ECVA³⁸.

–En los pacientes con infección por el VIH los niveles de citocinas proinflamatorias se encuentran elevados en plasma.

* De ellas, la **IL-6** es uno de los marcadores de inflamación que más se ha relacionado con aterosclerosis y estenosis carotídea³⁹. La IL-6 disminuye la actividad de la lipoproteína lipasa, la cual interviene en el metabolismo de los triglicéridos circulantes, e incrementa la producción de lípidos por parte de los macrófagos⁴⁰. En el estudio SMART²⁵ se encontró asociación entre niveles elevados de IL-6 y mortalidad cardiovascular, relacionándolo además con el uso de Abacavir (al igual que en la cohorte D:A:D²⁴).

*La **IL-18** se sintetiza en los macrófagos en etapas tempranas de la respuesta inflamatoria⁴¹; se eleva en plasma de pacientes con hipertensión arterial y en aquellos que presentan un índice íntima-media (IMT) aumentado⁴².

– De los reactantes de fase aguda (RFA), la producción de proteína C reactiva (PCR) se induce inicialmente por la IL-6, que junto con la IL-1 y el TNF- α , llevan a cabo diferentes acciones:

* activan la producción de monocitos y citocinas proinflamatorias (IL-6, M-CSF) en un ciclo de feedback positivo⁴³.

- * disminuyen la producción de la IL-10, la cual tiene efecto antiinflamatorio⁴⁴.
- * incrementan la expresión de CD11b en el monocito y la adhesión endotelial⁴⁵.
- * incrementan la síntesis de CCL2, una quimioquina reclutadora de monocitos⁴⁶.

Los niveles de PCR también se encuentran elevados en estos pacientes^{47,48,49}, correlacionándose de forma negativa con el número de CD4⁵⁰. Además es un predictor independiente de progresión y mortalidad⁵¹ en los pacientes con infección por el VIH, asociando éstos un riesgo mayor de IAM si se comparan con aquellos con valores de PCR normales⁵², encontrándose doble riesgo de sufrir eventos coronarios con niveles en plasma > 3 mg/L⁵³.

–En cuanto a las lipoproteínas, la **Lipoproteína a (Lp(a))**, presenta una estructura muy parecida a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), ya que como estas contienen Apolipoproteína (Apo) B-100 y similar composición en fosfolípidos, triglicéridos, colesterol y ésteres de colesterol. Adicionalmente la Lp(a) contiene otra apolipoproteína, la Apo A, la cual se une a la Apo B mediante un puente disulfuro⁵⁴. Debido a su homología con el plasminógeno, lo que le permite unirse con la fibrina y a las proteínas de las membranas celulares, la Lp(a) compite por los sitios de unión en la molécula y las células, pudiendo interferir con la fibrinólisis y acentuar el riesgo trombótico⁵⁵. La Lp(a) y la Apo(a) han sido identificadas en lesiones ateroscleróticas. El efecto aterotrombogénico de la Lp(a) depende de que su concentración plasmática sea elevada (valores plasmáticos mayores de 30 mg/dl)⁵⁶.

La Lp(a) es un nuevo factor de riesgo independiente para la enfermedad arterial coronaria, especialmente en los hombres de raza blanca con hipercolesterolemia, considerándose un factor predictor de la severidad angiográfica en varones jóvenes con inicio de esta patología. En ancianos, un nivel elevado de Lp(a) es un factor predictivo independiente de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio y de muerte por enfermedad vascular o por cualquier causa en los hombres pero no en las mujeres⁵⁷.

En la actualidad se recomienda la medición de la Lp(a) en varios subgrupos de pacientes en los cuales el exceso de lipoproteína(a) puede tener consecuencias clínicas importantes. Entre estos se encuentran:

1. Pacientes con aterosclerosis prematura.
2. Pacientes con historia familiar fuerte de enfermedad coronaria prematura.
3. Pacientes con colesterol-LDL elevado y factor de riesgo mayor o igual a 2 factores de riesgo.
4. Pacientes que han tenido una angioplastia coronaria, en los cuales el exceso de lipoproteína(a) pueden aumentar el riesgo de restenosis.
5. Pacientes que han tenido cirugía de bypass o puente arterial coronario con injerto, en los cuales el exceso de Lp(a) puede estar asociado a una estenosis del injerto.

La **Apo A** es el principal componente polipeptídico de las HDL. La Apo A tiene dos formas principales: Apo A-I, la cual constituye el 75% de la Apo A en las HDL, y la Apo A-II, la cual constituye el 20% del total de la proteína de las HDL. En general, a medida que aumentan los niveles de HDL, aumentan los valores de Apo A-I. Por tanto, niveles inferiores a 130 mg/dl se considerarían de riesgo para presentar enfermedad arterial coronaria⁵⁸.

La **Apo B** es el principal componente polipeptídico de las LDL y constituye aproximadamente el 80% de esta lipoproteína. Existe en dos formas: Apo B-100, que se sintetiza en el hígado y se encuentra también en las lipoproteínas de origen endógeno (VLDL y LDL) y Apo B-48, la cual es de origen intestinal y se encuentra principalmente en los quilomicrones.

La cuantificación de las apolipoproteínas se está empezando a realizar como un procedimiento clínico de rutina. Niveles disminuidos de Apo A-I y niveles aumentados de Apo B-100 (por encima de 115 mg/dl) están asociados con un aumento en el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria⁵⁹. Se ha reportado también que un nivel bajo en la **relación Apo A-I/Apo B** puede ser un buen predictor de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. La relación Apo A-I/B debe usarse no únicamente para identificar a sujetos con riesgo coronario, sino también como un índice importante de la severidad y progreso de la enfermedad aterosclerótica⁶⁰.

En la infección VIH, algunos autores describen valores superiores de Lp(a) en pacientes seropositivos, aunque existe una tendencia mayor a la elevación en aquellos individuos VIH (+) en TARGA y fundamentalmente cuando la terapia contiene inhibidores de la proteasa. En pacientes con infección por VIH sin tratamiento se objetivan niveles bajos de HDL y Apo A1, lo que condicionaría un mayor riesgo cardiovascular⁶¹. Por otro lado, cifras elevadas de LDL y Apo B, tanto en los pacientes que se encuentran en TARGA como en aquellos que están sin tratamiento, se han asociado a alto RCV ⁶².

3.2.2. TROMBOSIS:

– FIBRINÓGENO:

Es el precursor de la fibrina en la formación del trombo y está implicado en la génesis de la placa de ateroma. Un estudio en diabéticos mostró que junto con el valor de leucocitos se asociaba de forma independiente al grosor de la íntima-media arterial. Sin embargo, su capacidad predictora del episodio coronario no está bien esclarecida^{63,64}.

En un estudio se objetivó que los pacientes con infección por VIH que se encontraban en tratamiento con IP presentaron valores de fibrinógeno más elevados que los controles (no VIH), ocurriendo lo contrario (niveles más bajos) en aquellos que tomaban NNRTI⁶⁵. No obstante, a pesar de la asociación entre fibrinógeno y aterosclerosis, medidas que disminuyan el fibrinógeno no son suficientes para disminuir el riesgo de infarto de miocardio o cerebral ⁶⁶.

– D-DÍMEROS:

Son productos de degradación del fibrinógeno vía trombina, y junto con el factor XIII y el plasminógeno también son RFA. El dímero D es un producto específico de la degradación del coágulo de fibrina. Durante la activación de la fibrinólisis, el plasminógeno es convertido en plasmina por acción de diversos factores y la plasmina resultante puede actuar tanto sobre el fibrinógeno como sobre los coágulos de fibrina. La acción de la plasmina sobre el fibrinógeno genera diversos fragmentos característicos, entre los que no se encuentra el dímero D, que sí se forma, en cambio, por la acción de la plasmina sobre el polímero de fibrina (coágulo de fibrina). Por tanto, la presencia de dímero D en plasma es consecuencia de la existencia de un proceso de coagulación y de un

proceso de fibrinólisis reactiva. Por este motivo, la no elevación de la concentración plasmática de dímero D ha sido considerada como un criterio de exclusión para la existencia de afecciones tromboembólicas⁶⁷. Dentro de las nuevas aplicaciones de la determinación del dímero D se encuentran las que lo encuadran como marcador de riesgo cardiovascular. Varios estudios^{68,69} sugieren que la elevación de la concentración de dímero D puede reflejar un estado protrombótico sistémico y, posiblemente, una formación focal de fibrina asociada con la actividad de placa aterosclerótica inestable.

Los niveles de D-dímeros se han encontrado aumentados en aquellos pacientes con infección por VIH fallecidos, incluyendo la mortalidad por todas las causas, durante la interrupción del tratamiento en el estudio SMART²⁵. Se podría decir, que el TARGA reduce los niveles de D-dímeros. En otro estudio los niveles elevados de D-dímero se relacionan de forma significativa con la presencia de eventos cardiovasculares en pacientes con infección por VIH, por lo que podría considerarse factor predictor de ECV⁷⁰.

– HOMOCISTEÍNA:

La homocisteína es un aminoácido sulfurado derivado de la metionina (aminoácido esencial), que se encuentra unida, en gran parte, a las proteínas plasmáticas (albúmina fundamentalmente). Se metaboliza en el hígado, necesitando folato, vitamina B6 y B12 y la actividad de algunas enzimas.

En los últimos años, se ha incrementado el interés por la determinación de la concentración de homocisteína plasmática debido al elevado número de estudios que muestran que un incremento moderado de ésta constituye un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular.

La hiperhomocisteinemia moderada es un factor de riesgo independiente y modificable para el desarrollo de enfermedad vascular aterosclerótica^{71,72}.

El límite común de referencia para homocisteína plasmática total en ayunas o sin ayunas es de 5 a 15 micromoles por litro, aunque muchos autores consideran que el límite superior de la variación normal debe ser de 10 a 12 micromoles por litro⁷³. La hiperhomocisteinemia se define como el aumento de los niveles plasmáticos de la misma por encima de 15 micromol/l. Selhub y col.⁷⁴ informaron un incremento importante del riesgo de estenosis carotídea mayor al 25 por ciento (considerada un elemento predictivo de enfermedad coronaria y cerebrovascular) con concentraciones plasmáticas de homocisteína entre 11,4 y 14,3 micromol/l.

El mecanismo fisiopatológico a través de cual la homocisteína induce el daño vascular aún no se ha dilucidado. Diversas investigaciones involucraron a la lesión endotelial, al incremento de la agregación plaquetaria mediada por el tromboxano, a la proliferación en las células musculares lisas, al cúmulo de colágeno, al aumento de la unión entre la lipoproteína a-fibrina, a la inhibición en la expresión de la trombomodulina en la superficie celular con reducción en la activación de la proteína C y al aumento en la oxidación de las LDL⁷⁵.

Sus niveles plasmáticos están condicionados por factores nutricionales y farmacológicos, tabaquismo, algunos estados metabólicos y edad. En pacientes con infección por VIH, el síndrome de malabsorción o las diarreas crónicas podrían afectar los niveles de homocisteína. La HTA sistólica y la RI se han asociado a hiperhomocisteinemia en esta población⁷⁶, así como ciertos efectos adversos de las nuevas terapias antirretrovirales (síndrome de lipodistrofia, insulino-resistencia y/o dislipemias).

Sin embargo, según los resultados de un estudio, publicado en la edición de junio de *The Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*⁷⁷, las mujeres con VIH no tienen más probabilidades respecto a las que no lo tienen de presentar concentraciones elevadas de homocisteína. Por otro lado, el estudio también halló que tomar tratamiento antirretroviral no parece incrementar los niveles de este aminoácido.

3.2.3. DAÑO MIOCÁRDICO:

– BNP Y NT-pro-BNP:

El péptido natriurético cerebral (BNP) es una hormona natriurética secretada por las células miocárdicas en respuesta a la sobrecarga de volumen y, posiblemente, al estrés sobre la pared miocárdica. El fragmento N-terminal, NTpro-BNP, es liberado también al torrente sanguíneo (figura 4⁷⁸).

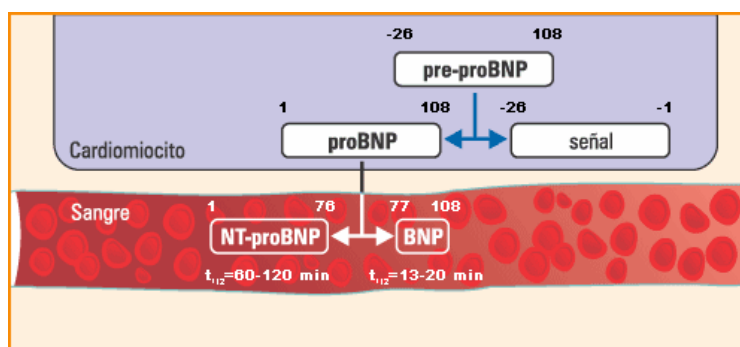


Figura 4: NT-proBNP y BNP: ambas moléculas derivan del mismo precursor intracelular de 108 aminoácidos (proBNP), el cual es escindido por acción de una proteasa en dos fragmentos amino y carboxi terminal.

Tanto el BNP como el NTpro-BNP séricos son predictores de episodios cardiovasculares en individuos asintomáticos sin insuficiencia cardíaca⁷⁹, siendo sus concentraciones en sangre similares (aproximadamente 10 pmol/L).

La expresión de BNP, en el corazón sano, ocurre principalmente en la aurícula, sin embargo, la síntesis de BNP ventricular está estimulada en aquellas patologías que afectan a los ventrículos, produciendo una sobrecarga ventricular prolongada que conduce a un estrés de pared, como es el caso de la IC⁸⁰. Recientemente, también se ha visto que existen otras células dentro del corazón que producen y liberan BNP, los fibroblastos⁸¹, los vasos del seno coronario, al menos en la aterosclerosis coronaria⁸².

El principal estímulo para la liberación de BNP es el alargamiento de la pared que controla de forma directa o a través de factores paracrinos su liberación desde la aurícula y ventrículos⁸³. El BNP es regulado tanto por la presión como por la sobrecarga de volumen, por lo que se libera en la insuficiencia cardiaca descompensada. Otros estímulos como taquicardia, hipertrofia y fibrosis, inducen también la producción de BNP⁸⁴; lo que explicaría el hallazgo de unos niveles de este péptido aumentados en pacientes con síndrome coronario agudo sin dilatación significativa de la cámaras ventriculares⁸⁵.

Por otro lado, diversos estudios experimentales y ensayos clínicos han demostrado que la síntesis de BNP además estaría influenciada por complejas interacciones entre el sistema neuroendocrino (catecolaminas, endotelinas, y angiotensina II) e inmune (como factor de necrosis tumoral-alfa, interleucina-1 e interleucina-6), que estimulan la síntesis y secreción de BNP⁸⁶. Dicha síntesis en respuesta a la activación neuroendocrina e inmune no es lineal, por lo que pequeños cambios hemodinámicos, difícilmente detectables mediante métodos diagnóstico estándares, pueden producir cambios significativos en los niveles de BNP.

También se han encontrado niveles elevados de BNP en algunas condiciones fisiológicas (embarazo, hipertiroidismo y ejercicio físico) y terapéuticas (hormonas sexuales esteroideas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, factores de crecimiento, bloqueadores beta, digoxina...) ^{87,88} donde el rendimiento cardiaco se mantiene dentro de un rango normal o ligeramente aumentado. Además, diversas enfermedades pueden elevar el NT-proBNP (tabla 3⁸⁹).

Tabla 3: Principales enfermedades caracterizadas por niveles séricos de péptidos natriuréticos aumentados. Modificada de referencia ⁸⁹.

Enfermedad	Niveles de péptidos natriuréticos
Enfermedades cardiovasculares	
Insuficiencia cardiaca	Muy aumentados
SCA e infarto agudo de miocardio	Aumentados
Hipertensión con HVI y fibrosis	Aumentados
Taquiarritmia supraventricular	Aumentados
Enfermedades respiratorias	
Disnea aguda	Normal o ligeramente aumentados
Embolia pulmonar	Aumentados
Desórdenes respiratorios crónicos	Normal o ligeramente aumentados
Hipertensión pulmonar primaria	Aumentados
Desórdenes metabólicos-endocrinos	
Hipertiroidismo	Ligeramente aumentados
Hipotiroidismo	Ligeramente disminuidos
Síndrome de Cushing	Aumentados
Hiperaldosteronismo	Aumentados
Diabetes	Normal o aumentados
Cirrosis hepática	Aumentados
Insuficiencia renal (aguda o crónica)	Aumentados
Shock séptico	Aumentados
Amiloidosis	Normal o aumentados
Hemorragia subaracnoidea	Normal o aumentados
Síndromes paraneoplásicos	Normal o aumentados
Terapia antineoplásica	Normal o aumentados

Sin embargo, en pacientes con disfunción ventricular izquierda, los niveles séricos de NT-pro-BNP aumentan unas cuatro veces más que los de BNP. El NT-pro-BNP, además, ha demostrado presentar mayor poder pronóstico de mortalidad en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca⁹⁰.

Wang et al. estudiaron de forma prospectiva el riesgo de muerte por cualquier causa y la aparición de episodios cardiovasculares en una cohorte de sujetos sin insuficiencia cardíaca de 3346 individuos⁹¹. Tras un seguimiento de 5 años, y tras ajustar por FRCV, cada desviación estándar de los niveles séricos de BNP se asoció a un incremento del 27% en el riesgo de muerte, del 28% en el riesgo presentar episodios cardiovasculares y del 77% en la aparición de insuficiencia cardíaca ($p=0,001$). Resultados similares se obtuvieron con el NT-pro-BNP. Unos niveles de BNP de NT-pro-BNP por encima del percentil 80 (23,3 pg/mL) se asociaron a un aumento significativo en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (HR 3,1–5), así como a un aumento menos marcado de la mortalidad por cualquier causa, la aparición de fibrilación auricular, ictus o accidentes isquémicos transitorios.

Se ha demostrado que sus niveles también se encuentran elevados en los pacientes con infección por el VIH asociándose también a un mayor riesgo CV⁹², disfunción ventricular izquierda y aterosclerosis acelerada⁹³. Pocos estudios han analizado las diferencias en los niveles de NT-pro-BNP en los pacientes con infección por VIH respecto a la población sana.

Mansoor et al. compararon las diferencias en los niveles de NTpro-BNP en 454 mujeres con infección por VIH respecto a 200 mujeres sanas⁹⁴. Si bien los niveles de NT-pro-BNP fueron significativamente superiores en las mujeres con infección por VIH, tras el análisis multivariante estas diferencias se asociaron sólo a factores no relacionados con el VIH, como la anemia, la insuficiencia renal y la coinfección por VHC. Otro estudio comparó los niveles de NT-pro-BNP en 495 sujetos con VIH frente a 1980 donantes de sangre.

Los pacientes con VIH presentaron niveles significativamente superiores de NT-pro-BNP en todos los grupos de edad. Sin embargo, los pacientes con VIH se diferenciaron de los donantes en la mayor prevalencia de FRCV: hipertensión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo, por lo que este aumento de los niveles de NT-pro-BNP en la población con infección por VIH podría explicarse por la mayor prevalencia de los FRCV clásicos en estos individuos.

Neumann *et al*⁹⁵, en un estudio prospectivo en 802 pacientes VIH (83,4% hombres con una edad media de 44,2 (10,3) años), encontraron que niveles de ProBNP > 50 pg/ml se asociaron a una mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca ($p < 0.001$), miocardiopatía ($p < 0.001$) y enfermedad coronaria ($p < 0.001$). De esta manera, se podría considerar factor predictor independiente de ECV en pacientes VIH.

En un subestudio del SMART⁹⁶ se compararon 186 pacientes con infección por el VIH con 329 pacientes sin infección; tras un seguimiento de 2,8 años, se observó que la mediana de NT-pro-BNP fue de 48,1(18.5, 112.9) pg/ml en pacientes que desarrollaron eventos CV frente a 25.7 (12.4, 50.2) pg/ml en los controles, siendo el OR de 3.7 (IC 95% 2.1–6.5, $P < 0.0001$). Además, tras ajustar según los niveles de IL-6, PCR ultrasensible y D-dímero, el OR fue de 2.3 (IC 95% 1.1–4.9, $P = 0.02$).

El por qué el proBNP, aun estando en rango normal, es un factor predictor de ECV en pacientes con infección por VIH no está explicado en la literatura.

Por otro lado, además de las causas comentadas anteriormente que pueden elevar los niveles de proBNP, también se ha objetivado que aumenta en infecciones en ausencia de sepsis severa o shock séptico⁹⁷. Existen varios **estudios in vitro** que muestran la asociación entre la endotoxina de *Escherichia coli* (LPS) y la presencia de citocinas proinflamatorias con un incremento en la síntesis de BNP por los cardiomiocitos^{98,99}.

Vila et al.¹⁰⁰ estudiaron en plasma la síntesis de BNP en respuesta a la administración de LPS en un estudio versus placebo donde demostraron un a las 6 horas de la administración de LPS: 40.7 ± 7.9 pg/ml (LPS) versus 16.1 ± 3.2 pg/ml (placebo), $p=0.023$. La translocación bacteriana es una causa potencial de activación del sistema inmune en la infección crónica por VIH¹⁰¹, considerando al LPS circulante un indicador de translocación bacteriana. Sus niveles se encuentran elevados en la infección crónica por VIH, con lo que éste podría ser uno de los mecanismos de elevación de proBNP en estos pacientes.

En algunos estudios no se ha encontrado asociación entre el aumento del proBNP y el TARGA ^{92,94}, no obstante, son necesarios más estudios acerca del posible efecto del tratamiento.

También se ha relacionado el incremento de NT-proBNP con el **empeoramiento de la función renal**¹⁰², ya que depende exclusivamente del riñón para su excreción (menos del 5% del BNP tiene eliminación renal), por lo que tendría menor rendimiento diagnóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan además insuficiencia renal (aguda o crónica). Los pacientes con infección por VIH presentan riesgo de desarrollo y/o progresión de enfermedad renal¹⁰³, siendo éste un terreno a explorar en futuros estudios.

– CPK Y CK – Mb:

La creatina quinasa (CK) es una enzima dimérica compuesta por dos tipos de subunidades monoméricas, M (muscular) y B (cerebral) que se combinan para formar tres isoenzimas creatina quinasa distintas: CK-1 (BB), CK-2 (MB) y CK-3 (MM). La principal proporción de la actividad total de la CK se encuentra en los músculos esqueléticos y ésta es predominantemente la isoforma CK-3. Otros tejidos con unos niveles de creatina quinasa relativamente elevados incluyen el miocardio, del cual aproximadamente el 40% es la isoforma CK-2, el tracto gastrointestinal y el cerebro, en el que predomina la isoforma CK-1¹⁰⁴.

El aumento de la CPK en plasma es inespecífico y podemos verlo en múltiples patologías, incluyendo infecciones virales, enfermedades del tejido conectivo, la distrofia muscular, el infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular agudo, alteraciones hidroelectrolíticas y trastornos tiroideos¹⁰⁵.

En pacientes con infección por el VIH existen pocos estudios, no recomendándose de forma rutinaria la monitorización de la CK en pacientes asintomáticos¹⁰⁶.

3.2.4. ESTRÉS OXIDATIVO:

Existe evidencia de que el estrés oxidativo juega un papel clave en la patogénesis de la arteriosclerosis en población general. En pacientes con infección por el VIH se ha encontrado asociación entre la concentración total de peróxidos, un marcador de estrés oxidativo y algunos FRCV, como el colesterol cLDL y la PCR¹⁰⁷.

En la patogénesis del estado pro-oxidativo de estos pacientes de nuevo se ha implicado tanto al propio virus¹⁰⁸, a través de la interacción de la proteína gp120 con el endotelio vascular incrementando la peroxidación de los lípidos, como al TARGA.

Además de existir durante la infección por VIH un desbalance a favor de las reacciones oxidativas, el estrés oxidativo se ve incrementado con el tratamiento antirretroviral, existiendo una tasa de consumo acelerado de los metabolitos glutatiónina (GHS)¹⁰⁹. Los mecanismos bioquímicos implicados:

- la toxicidad mitocondrial con los NRTI^{110,111,112} ,
- la activación del citocromo P450 a nivel hepático con los IPs¹¹³ y
- la posible reactivación del sistema inmune con los NNRTI, como el Efavirenz¹¹⁴, el cual, incrementa los niveles de isoprostano, un metabolito de la oxidación no enzimática del ácido araquidónico, que también aumenta en fumadores^{115,116}

Además, la malabsorción intestinal que presentan muchos de los pacientes con infección por VIH puede empeorar esta situación^{117,118}.

3.2.5. DETERIORO DE FUNCIÓN RENAL.

El desarrollo de insuficiencia renal es un hecho que ha cobrado importancia en los pacientes con infección por VIH debido a la mayor supervivencia alcanzada con el TARGA, contribuyendo en la actualidad de manera relevante a la morbilidad de estos pacientes¹¹⁹.

En la infección por el VIH la afectación renal es una complicación relativamente frecuente, pudiendo verse afectado el riñón de diversas maneras, tanto de forma directa (por acción del virus) como indirecta, aunque las complicaciones más frecuentes generalmente están relacionadas con las complicaciones sistémicas del SIDA y de sus tratamientos.

Existen múltiples causas de fracaso renal agudo (FRA) en estos pacientes, entre ellas se incluyen los posibles efectos adversos del TARGA (tablas 4 y 5)¹²⁰.

Tabla 4: Principales causas de FRA en pacientes con infección por VIH. Tomada de referencia ¹²⁰.

1. Depleción de volumen: diarrea, descenso de ingesta líquida, fiebre, etc.
2. Fármacos <ul style="list-style-type: none"> • Necrosis Tubular Aguda: Contrastes yodados, Aminoglucósidos, Anfotericina B • Nefritis Intersticial Aguda: Sulfamidas, Cotrimoxazol, Rifampicina, AINEs, Foscarnet • Obstrucción Intratubular por Cristaluria: Sulfadiacina, Aciclovir
3. Sepsis
4. Hipotensión
5. Hipoxia
6. Síndrome microangiopático: SHU, PTT
7. Uropatía Obstruktiva <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis retroperitoneal • Lesiones infiltrativas renales: Sarcoma de Kaposi, Carcinoma, Linfoma o Amiloidosis
8. Infecciones Sistémicas <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium</i> sp • <i>Candida</i> sp • Endocarditis bacteriana
9. Hiperuricosuria tras quimioterapia del linfoma

Tabla 5: Fármacos nefrotóxicos como causa de FRA. Tomada de referencia ¹²⁰.

Fármacos potencialmente nefrotóxicos	Comentarios de interés
Indinavir	Nefro/urolitiasis
Adefovir	Insuficiencia renal, síndrome de Fanconi
Tenofovir	Insuficiencia renal, síndrome de Fanconi
Pentamidina	Rabdomiolisis, hiperpotasemia, IRA
Aciclovir	Cristaluria, obstrucción intratubular
Valaciclovir	IRA/SHU like
Cidofovir	Daño tubular, proteinuria, elevación creatinina
Foscarnet	Necrosis tubular aguda
Anfotericina B	Hipocalcemia, hipernatremia, hipomagnesemia, IRA
Aminoglucósidos	IRA no oligúrica
TMT-SMX	Nefritis túbulo-intersticial, hiponatremia, NTA
Betalactámicos	Nefritis túbulo-intersticial

- **NEFROPATÍA ASOCIADA AL VIH (NAVIH).**

Es la forma más típica de nefropatía asociada a la infección por VIH, caracterizada por proteinuria de alto grado y progresión rápida a insuficiencia renal terminal. Afecta aproximadamente al 2–10% de los pacientes infectados por VIH, pero es mucho más frecuente en pacientes de raza negra, siendo otros factores de riesgo el sexo masculino, un recuento de linfocitos CD4 + bajo y el consumo de drogas por vía parenteral. Se presenta como síndrome nefrótico, siendo la lesión histopatológica típica es una glomerulosclerosis focal, con colapso del glomérulo, pudiendo existir además un daño tubular severo. Parece que el VIH juega un papel directo en la lesión, aunque requiere un factor genético concurrente. La evolución a IRT suele ocurrir en menos de 10 meses desde el diagnóstico, normalmente de 1 a 4 meses¹²¹. Respecto al tratamiento existen evidencias sobre la mejoría de la función renal en pacientes con NAVIH avanzada tras instaurar terapia antirretroviral TARGA¹²².

- **ALBUMINURIA.**

Una excreción aumentada de albúmina en la orina, incluso en rango de microalbuminuria, es un factor independiente de ECV y mortalidad en población general¹²³. La microalbuminuria refleja el daño vascular y constituye un marcador precoz de enfermedad arterial precoz y de ECV.

En un estudio en el que se analizó la presencia de microalbuminuria en pacientes con infección por VIH sin HTA ni DM, se observó una prevalencia del 8,7%, 3–5 veces superior a la observada en un grupo control sin infección por VIH y perfectamente pareada con la población a estudio¹²⁴. En este estudio, la PA sistólica, los valores de β 2-microglobulina y la duración de la infección por VIH fueron marcadores independientes de microalbuminuria.

Las consecuencias a largo plazo de la disfunción renal crónica en los pacientes con infección por el VIH no son todavía bien conocidas. En estos pacientes, el menor filtrado glomerular o la presencia de albuminuria se han asociado con un aumento de la mortalidad por todas las causas¹²⁵. Si bien el TARGA ha demostrado disminuir la incidencia y la gravedad de la nefropatía asociada al VIH^{126,127} algunos antirretrovirales se han asociado con nefrotoxicidad, o con aumento en la incidencia de hipertensión y diabetes, que condicionan un aumento en el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal.

- **ACLARAMIENTO ESTIMADO DEL FILTRADO GLOMERULAR (eGFR)**

– Ecuación de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*): deriva de la medición realizada en 1.628 pacientes con nefropatía crónica (con tasas de filtrado glomerular –FG–, de entre 20–60ml/min/1,73m²)¹²⁸, estima el FG corregido para la superficie corporal y es la que recomienda la *National Kidney Foundation* de EE.UU. No está validada en pacientes con tasas de FG inferiores a 20 y superiores a 60ml/min, y puede subestimar el FG en pacientes con valores superiores a 60 ml/min. La fórmula original (6 variables) ajusta por marcadores surrogados de masa muscular (edad, peso, sexo y raza) y por la concentración de albúmina sérica.

Se han desarrollado diversas versiones simplificadas de la ecuación MDRD; todas conservan una excelente correlación con el aclaramiento de iotalamato, que se usó como referencia para derivar la ecuación original. La fórmula simplificada más empleada¹²⁹ incluye solo 4 variables (no requiere la albúmina ni el peso) y es bastante precisa. Muchos laboratorios la calculan ya de forma automatizada a partir de los valores de creatinina, la edad, el sexo y la raza.

– Ecuación EPI (*Epidemiology Collaboration*): se desarrolló para proporcionar una estimación más precisa del FG en individuos con FG normal o tan solo levemente disminuido (p.ej, $>60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)¹³⁰. Esta ecuación se desarrolló a partir de los datos de 10 estudios y posteriormente fue validado con los datos de 16 estudios adicionales, en el que el patrón de oro fue la medida directa del FG mediante marcadores externos de FG (iotalamato). La población de estudio incluyó sujetos con y sin enfermedad renal, con un rango amplio de FG. Tras validar los datos, la ecuación EPI fue tan precisa como la ecuación MDRD en individuos con FG estimado menor de 60 mL/min, y sustancialmente más precisa en aquellos con tasas de FG superiores¹³¹. Presentó además menos sesgos en la población general, así como en los subgrupos definidos por edad, sexo, raza, diabetes y presencia de trasplante renal y rango de IMC elevado, estimando una menor prevalencia de insuficiencia renal crónica estimada y una predicción de eventos adversos más precisa¹³².

- **CISTATINA C**

La cistatina C es una proteína inhibidora de la cisteinproteasa, producida por todas las células nucleadas con una tasa de síntesis muy estable. Su bajo peso molecular y su alto punto isoeléctrico permiten que se elimine casi exclusivamente por filtración glomerular. A diferencia de la creatinina, su concentración no se influye por la edad, el sexo o la ingesta de proteínas y presenta una mayor sensibilidad a pequeños cambios en el filtrado glomerular. Son todas estas características lo que ha identificado a su concentración plasmática como uno de los mejores marcadores del filtrado glomerular^{133,134}.

Varios estudios han demostrado que la Cistatina C es un marcador de FG superior a la creatinina sérica¹³⁵, considerándose también un marcador más sensible de deterioro incipiente del FG¹³⁶. Stevens et al¹³⁷, encontraron que los niveles de Cistatina C empezaban a aumentar con niveles de filtrado glomerular de 90 mL/min/1,73m², mientras que la creatinina comenzaba a aumentar a niveles de 70 mL/min/1,73m².

En un subestudio del SMART, se ha analizado la evolución de los niveles de Cistatina C y otros biomarcadores durante el seguimiento (al inicio, mes 1, 2, 4, 8 y 12) en una muestra seleccionada aleatoriamente de 249 pacientes en los que se interrumpió el TARGA (tratamiento ininterrumpido, TI) y 250 pacientes en los que no se interrumpió (supresión viral, SV)¹³⁸. En el momento de la aleatorización los niveles de Cistatina C fueron de 0.99 ± 0.26 mg/dl y de 1.01 ± 0.28 mg/dl en el grupo de TI y SV respectivamente ($p=0.29$). En el primer mes tras la aleatorización, el 21.8% y el 10.6% presentaron ≥ 0.15 mg/dl de aumento de Cistatina C en el brazo de TI frente al de SV respectivamente ($p=0.0008$). La diferencia en la Cistatina C entre ambos brazos de tratamiento se mantuvo a lo largo de todo el año tras la aleatorización. Tras ajustar por factores de confusión, los pacientes en el brazo de SV presentaron una probabilidad significativamente menor de sufrir un empeoramiento ≥ 0.15 mg/dl en los niveles de Cistatina C durante el primer mes (OR: 0.42; IC95%: 0.23–0.74, $p=0.0023$). Los autores concluyeron, por tanto, que la interrupción del TARGA se asocia con un aumento de los niveles de Cistatina C, lo que reflejaría un deterioro de la función renal.

- **DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

En población general, tanto la insuficiencia renal crónica como la presencia de albuminuria, son factores de riesgo establecidos e independientes para el desarrollo de eventos cardiovasculares, incluyendo en infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y la mortalidad por causas cardiovasculares¹³⁹.

Como se ha comentado previamente, la tasa de FG estimado mediante los niveles de cistatina y la albuminuria son factores de riesgo independientes de mayor mortalidad en pacientes con infección por VIH¹⁴⁰, así como con la presencia de enfermedad CV¹⁴¹.

Existen pocos estudios que analicen la relación entre el deterioro de la función renal y la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con infección por VIH que no han tenido eventos CV previos, siendo los resultados contradictorios.

Un subestudio del *FRAM study*¹⁴², en el que se incluyeron 476 pacientes sin eventos CV previos, se encontró una fuerte asociación en el análisis univariado entre el eGFR Cys y el eGFR Cr y la presencia de aterosclerosis subclínica medida mediante el IMT. Cada descenso de 10 ml/min/1.73 m² en el eGFR Cys y en el eGFR cr se asoció con un aumento de 0.008 mm del IMTc ($p = 0.003$, $p = 0.01$) y de 0.024 y de 0.029 mm IMTc ($p = 0.003$), respectivamente. Sin embargo, esta asociación no se mantuvo al ajustar por el resto de las variables. La albuminuria no se relacionó con un aumento del IMTc en ninguno de los modelos.

En otro reciente estudio¹⁴³, que incluyó a 145 pacientes con infección por VIH, relacionó el deterioro renal incipiente (definido como eGFR < 90 ml/min, descenso de la tasa de eGFR > 3% anual en un periodo de 3 años y un ratio albúmina/creatinina por encima de 5 mg/g), incluso tras ajustar por otras variables de RCV o de la propia infección, con la presencia de aterosclerosis subclínica medida mediante cIMT (40,7% en los 95 pacientes con deterioro de función renal VS 13,7% con función renal normal, $p=0,001$; OR 4,3, IC 95% 1,8–10,6).

3.2.6. TRANSLOCACIÓN BACTERIANA.

Como se ha descrito anteriormente, la respuesta immune frente a la replicación del VIH se asocia a un incremento en plasma de las citocinas proinflamatorias, pero además se ha relacionado con daño en la mucosa gastrointestinal, con la consiguiente translocación bacteriana^{144,145}. Así, diversos marcadores de translocación bacteriana se han encontrado elevados en plasma en pacientes con infección por el VIH, como son las LPS-binding proteins (sCD14) y la MD-2, proteína accesorio en la señalización para el TLR-4^{146,147,148}.

Estos marcadores se han asociado con progresión en cohortes Occidentales¹⁴⁹, pero no africanas¹⁵⁰. Se precisan más estudios en este campo que ayuden a dilucidar el efecto que puede producir a corto y largo plazo la translocación bacteriana en estos pacientes.

3.3.– ESTUDIOS RELACIONADOS CON EL ANÁLISIS DE MARCADORES SUBROGADOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR, utilizados por su buena correlación con la enfermedad aterosclerótica, como son principalmente el grosor íntima-media carotideo o la determinación del calcio arterial coronario. Este apartado se desarrollará más adelante en relación a la valoración no invasiva del RCV subclínico (arterioesclerosis subclínica).

3.4.– CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR INDIVIDUAL: USO DE MODELOS MATEMÁTICOS DE GRANDES BASES DE DATOS.

3.4.1. En población general.

Puesto que las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados, es lógico que sea de gran interés el desarrollo de modelos de predicción del riesgo de padecer este tipo enfermedades, tanto para intentar conocer los posibles mecanismos que afectan al aumento del riesgo, como para poder intervenir precozmente, mediante campañas preventivas, o en su momento con tratamientos terapéuticos.

Los modelos diseñados para la población general permiten cuantificar el RCV, en términos de probabilidad de presentar episodios coronarios o cardiovasculares en los siguientes 5 o 10 años. El interés de calcular el RCV en un individuo es la aplicación de medidas de prevención primaria, sobre todos los FRCV modificables y poder disminuir su RCV.

Por otra parte, las recomendaciones sobre tratamiento de determinados FRCV muy frecuentes en la población, como la HTA o la hiperlipidemia, tienen en cuenta el RCV individual del paciente. En las calculadoras de RCV no se consideran los FRCV que presentan una baja prevalencia en población general o son poco accesibles en la práctica clínica. Sin embargo, estos factores de riesgo deben tenerse en cuenta al calcular el RCV en un paciente determinado, como por ejemplo la presencia en un individuo con antecedentes de EC en familiares de primer grado, el IMT de la carótida o la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. Por otra parte, en individuos jóvenes o en mujeres, la presencia de un solo FRCV puede no dar lugar a un RCV global alto, sin embargo en algunos casos puede ser aconsejable tratarlo para evitar su exposición prolongada y generación de arteriosclerosis.

Hay varios modelos matemáticos disponibles para calcular el RCV global en un individuo:

- El modelo **Framingham**¹⁵¹ (ANEXO 1) fue publicado en 1998¹⁵² y modificado posteriormente por el panel de expertos ATP III. Incorpora las variables edad, sexo, colesterol cLDL, colesterol cHDL, colesterol total, tabaquismo y tensión arterial (tratada y no tratada). Predice el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica (angina, infarto de miocardio o muerte) en los siguientes 10 años. Ha sido validado en estudios de cohortes, comprobándose que predice adecuadamente los eventos cardiovasculares en hombres y mujeres de raza negra y blanca¹⁵³.

Inicialmente este modelo no incluía todas las posibles consecuencias de la aterosclerosis, como son el ictus, el accidente isquémico transitorio, la insuficiencia cardíaca o la claudicación intermitente. Estos eventos sí han sido incluidos en el nuevo modelo de RCV general de Framingham en 2008¹⁵⁴.

Constituye un pilar básico, y en diferentes formas es ampliamente utilizado para la toma de decisiones terapéuticas en base a la estimación de riesgo proporcionada por el modelo al introducir las características de riesgo del paciente concreto.

Sin embargo se venía observando que el modelo de Framingham sobreestimaba en gran medida el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular cuando se utilizaba en países europeos, caracterizados por una baja incidencia de eventos cardiovasculares respecto al lugar de origen del estudio en Framingham Massachusetts USA, lo que podía influir al utilizar ese modelo en la decisión de tratar un exceso de pacientes en países como España, en base a una sobreestimación del riesgo real. Como es lógico esta inquietud crea la necesidad de desarrollar un modelo más adecuado para este entorno. Así, Marrugat et al. han adaptado la ecuación de Framingham a la población española, en la que se ha observado un número de eventos coronarios inferior al esperado según el grado de exposición a FRCV¹⁵⁵, y cuya mortalidad por enfermedad coronaria es de las más bajas del mundo¹⁵⁶. Se trata del modelo **Framingham-REGICOR**¹⁵⁷, en el que se ha sustituido la prevalencia de FRCV y la tasa de incidencia de eventos coronarios de la población de Framingham por la de la población de Gerona, utilizando los datos del registro poblacional REGICOR.

– Recientemente también se ha publicado un trabajo correspondiente a la estimación del riesgo de desarrollar en 10 años una enfermedad cardiovascular fatal en países de Europa (proyecto **SCORE** – Systematic Coronary Risk Evaluation)¹⁵⁸ (ANEXO 2).

Para la realización de este modelo se incluyeron datos de más de 200.000 pacientes extraídos de estudios de cohortes en 12 países europeos^{159,160}. Las variables que incluye son edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total, colesterol cHDL y tabaquismo. El seguimiento de los pacientes fue de una media de 13 años, y la variable resultado del estudio fue la muerte de origen cardiovascular. Un aspecto esencial del modelo SCORE es que existe una versión para las regiones de riesgo alto (Noruega, Finlandia, Dinamarca) y otra para los de riesgo bajo (España, Bélgica, Italia). El valor predictivo del SCORE fue alto en cada cohorte integrante del estudio.

El modelo SCORE difiere del de Framingham (y de otros) en dos aspectos fundamentales: el riesgo se considera elevado cuando es superior al 5% a los 10 años de padecer cualquier evento aterosclerótico fatal, como ictus o rotura de aneurisma abdominal y no solo las muertes relacionadas con cardiopatía isquémica. Las tablas SCORE se han calibrado para la población española, de forma que las siguientes circunstancias implican un aumento del RCV respecto a las tablas originales: manifestaciones de ECV subclínica, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 con microalbuminuria, síndrome metabólico, antecedentes familiares de ECV precoz, hipertrigliceridemia, cHDL bajo, obesidad y niveles elevados de Proteína C Reactiva u homocisteína¹⁶¹.

Estima, además, solo la mortalidad cardiovascular global, en lugar de cada evento cardiovascular. Las Guías Europeas para la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la práctica clínica¹⁶² y las guías de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁶³ recomiendan el uso de este modelo para la predicción del RCV en la población española.

3.4.2. En pacientes con infección por VIH.

La mayoría de estudios realizados sobre cálculo del RCV en población con infección por VIH ha utilizado la escala de Framingham.

En la cohorte suiza¹⁶⁴ sólo un 2,7% de los pacientes presentaba un riesgo elevado a los 10 años y un 13,8% con RCV moderado.

En un estudio italiano¹⁶⁵ se observó que el RCV en pacientes con infección por VIH era del 7%, algo superior al 6,3% observado en una población apareada por edad y sexo, habiendo explicado los autores este aumento por una mayor proporción de fumadores en pacientes con infección por VIH. Un estudio español encontró que la media de RCV a los 10 años era del 6,2%, y aproximadamente un 20% de los pacientes tenía un riesgo moderado o alto.

Por otro lado, varios estudios ponen de manifiesto la concordancia entre la infección por VIH y el RCV predicho según el modelo de Framingham y la presencia de aterosclerosis subclínica medida a través del GIMc¹⁶⁶.

– En los pacientes con VIH, el estudio D:A:D ha investigado prospectivamente la capacidad de la ecuación de Framingham de predecir eventos cardiovasculares, concluyendo que esta ecuación permite estimar los episodios cardiovasculares en los pacientes con VIH; sin embargo, parece subestimarlos en pacientes en TARGA y podría sobreestimarlos en aquellos que no lo están recibiendo¹⁶⁴.

– En un estudio reciente de Parra et al.¹⁶⁷ se objetiva que una gran proporción de pacientes con RCV bajo según el modelo de Framingham (56.4%) presentaron aterosclerosis subclínica significativa, que sí se relacionó tras el análisis multivariante con la edad, el índice de masa corporal, la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) y las partículas cLDL-oxidadas. Los autores concluyeron que el modelo de Framingham subestima la presencia de aterosclerosis subclínica en los pacientes con VIH, y que el exceso de RCV puede deberse, en parte, a la situación de inflamación y estrés oxidativo crónicos a los que están expuestos los pacientes con VIH.

En la población con VIH, el modelo SCORE no ha sido estudiado, al igual que la correlación que pueda existir con el GIMc. Dado que la prevalencia de FRCV es mayor en los pacientes con VIH (resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo II, hipertrigliceridemia; FRCV no incluidos en el modelo SCORE), además de otros probables factores de riesgo no tradicionales como la propia infección por VIH y los fármacos antirretrovirales, es razonable pensar que este modelo probablemente subestime el RCV en la población con VIH. El modelo SCORE no ha sido validado en población con infección por VIH, sea mediante estudios prospectivos o mediante el estudio de marcadores subrogados de aterosclerosis como el GIMc.

De esta manera, si se asume que la población infectada por VIH tiene un riesgo adicional de ECV secundario al propio VIH y al TAR (dislipemia aterógena, RI, inflamación, infección, etc.) es probable que las escalas utilizadas en población general no calculen correctamente el RCV individual en estos pacientes, infraestimando el RCV en aquellos que reciben TAR¹⁶⁵.

En la actualidad, se recomienda aplicar las mismas estrategias que en población general, aunque es importante tener en cuenta las singularidades de los pacientes infectados por el VIH y la importancia del estado inflamatorio persistente asociado, que podría empeorar o acelerar el desarrollo de arteriosclerosis y traducirse en un aumento en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares¹⁶⁸.

Los estudios longitudinales de grandes cohortes de pacientes con infección por VIH permitirán conocer la magnitud de asociación entre cada uno de los factores de riesgo con la ECV, incluyendo los establecidos para población general, los relacionados con el TARGA y la propia evolución de la infección por VIH.

4.– ETIOPATOGENIA DE LA AES ACELERADA EN LA INFECCIÓN POR EL VIH:

La ganancia de años de vida conseguida con el TAR y el riesgo vascular añadido en estos pacientes podría asociarse a desarrollo de arteriosclerosis temprana y a una epidemia de enfermedad vascular^{169,170}.

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico y habitualmente progresivo de origen multifactorial. El nexo común que parece explicar el aumento del riesgo cardiovascular es la existencia de un estado inflamatorio crónico de bajo grado con liberación de múltiples mediadores con acciones diversas y redundantes, no del todo conocidas, que producen disfunción y/o daño endotelial, situación protrombótica y alteraciones metabólicas proaterogénicas. Se relaciona directamente con la edad; sin embargo, en los pacientes con infección por VIH, dicho proceso se encuentra acelerado, siendo objeto de numerosos estudios.

4.1. MECANISMOS INFLAMATORIOS DE LA FORMACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA.

Actualmente se ha comprobado claramente que el riesgo de presentarse un evento isquémico depende fundamentalmente de la composición de las lesiones arterioscleróticas y no tanto del grado de estenosis arterial como se creía clásicamente. El pilar sobre el que se fundamenta la lesión arterioesclerótica es la disfunción endotelial¹⁷¹.

El endotelio es considerado fuente y diana de una serie de agentes vasoactivos, de tal forma que tiene acción endocrina y paracrina, no únicamente sobre el sí mismo sino también sobre las células musculares lisas vecinas. Estas acciones las realiza mediante el óxido nítrico (NO), tras la activación de la NO sintasa (eNO), con un predominante efecto protector frente a la arteriosclerosis; ya que inhibe la agregación plaquetaria, oxidación de LDL, expresión de moléculas de adhesión, etc. Además, mantiene un equilibrio entre procesos bioquímicos pro y antiaterogénicos¹⁷² (figura 5).



Figura 5: Sustancias liberadas por el endotelio. Tomada de referencia ¹⁷².

La enfermedad arteriosclerótica está caracterizada por el engrosamiento y endurecimiento arterial debido a la acumulación en el espacio subendotelial de material lipídico, tejido fibroso y depósitos de calcio; dando lugar a la reducción del lumen arterial con el consiguiente desarrollo de eventos isquémicos. Por tanto, la arteriosclerosis es una entidad patológica única que afecta a diferentes territorios arteriales del organismo. Actualmente se ha comprobado claramente que el riesgo de presentarse un evento isquémico depende fundamentalmente de la composición de las lesiones arterioscleróticas y no tanto del grado de estenosis arterial como se creía clásicamente. Así, la formación de la placa de ateroma es principalmente un fenómeno inflamatorio. A continuación se describen las fases de este proceso, que posteriormente se relacionarán con el proceso proaterogénico¹⁷³.

Las **fases** son: la disfunción endotelial, la acumulación y oxidación de lipoproteínas, reclutamiento de leucocitos, la formación de células espumosas, síntesis de los componentes de la matriz extracelular y apoptosis.

La lesión comienza por los cambios de tensión de ciertas zonas críticas de la pared arterial como son las bifurcaciones, las curvaturas o el nacimiento de ramas colaterales, cuya permeabilidad a los lípidos y a los monocitos es mayor. Al principio las alteraciones son de carácter funcional, con modificación en la liberación de sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (factor de relajación endotelial) y la endotelina (factor vasoconstrictor), para posteriormente desarrollarse las distintas alteraciones estructurales que contribuyen a la formación de la placa de ateroma.

4.1.1.- Disfunción endotelial: permite una mayor permeabilidad del endotelio a proteínas plasmáticas, principalmente a las LDL, con la consiguiente acumulación, modificación y oxidación de las mismas. Éstas **se acumulan** en la capa íntima arterial debido tanto a la mayor permeabilidad endotelial como a su interacción con componentes de la matriz extracelular a través de la apoB, que facilitarían su presencia en la pared arterial¹⁷⁴. Una vez interiorizadas en el espacio subendotelial, las LDL son muy sensibles a su transformación mediante **lipólisis**, agregación y **oxidación** a través de radicales libres, al no poder estar en contacto con agentes antioxidantes (figura 6).

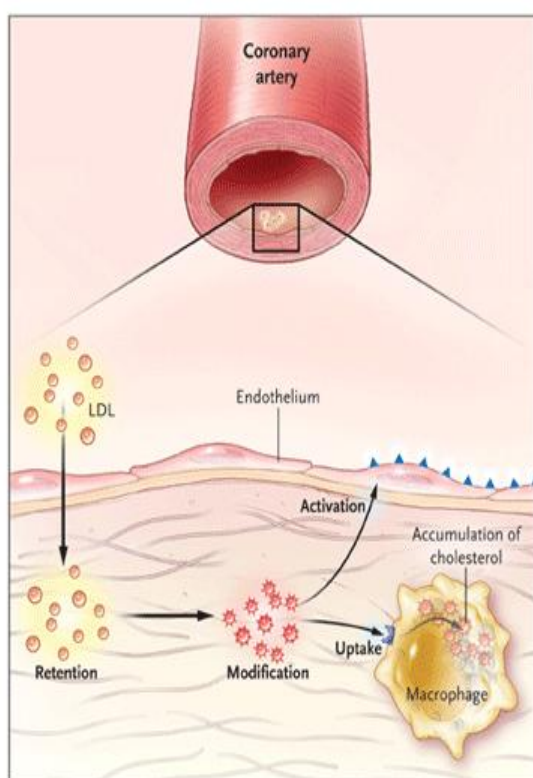


Figura 6: Efectos de las LDL modificadas. Tomada de referencia ¹⁷⁴.

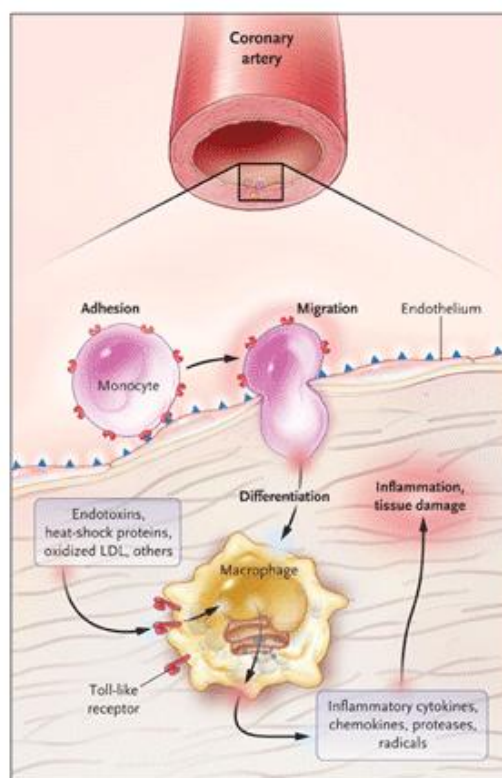


Figura 7: Adhesión e internalización del macrófago. Tomada de referencia ¹⁷⁴.

Esta transformación de las LDL es un estímulo inflamatorio muy importante para el endotelio; así, su activación da lugar a la expresión de unas proteínas adhesivas de la superfamilia de las selectinas (L-selectina y P-selectina); iniciándose la **fase de reclutamiento de leucocitos**. Estas proteínas se unen a los carbohidratos de la superficie de leucocitos y estimulan la migración de los monocitos del torrente sanguíneo hacia la superficie endotelial donde se van a adherir.

Tras la expresión de selectinas, se produce la expresión de otro tipo de proteínas adhesivas, las ELAM (endotelio-leucocito adhesión moléculas: ICAM-1 y VCAM-1). Éstas facilitan la migración de los monocitos-linfocitos adheridos a la pared endotelial (figura 7).

4.1.2.- Internalización de monocitos-macrófagos:

Tras su interiorización, los monocitos/macrófagos de la pared se transforman en macrófagos espumosos, al incrementar su contenido lipídico; tras fagocitar las LDL modulan la proliferación de las células del músculo liso y la producción de matriz extracelular (figura 8).

La interiorización de las LDL oxidadas en los macrófagos se realiza a través de tres tipos de receptores ^{175,176}.

- Receptor de LDL clásico que es regulable por los valores de colesterol intracelular.
- Receptores *scavengers* que interiorizan el material lipídico por un mecanismo no regulable, que se caracteriza porque siempre que las células estén en un medio rico en material lipídico, continuarán interiorizándolo independientemente del contenido lipídico intracelular.

- *Toll-like receptor* (también presente en células dendríticas, mastocitos y células endoteliales); se caracteriza por iniciar una cascada de señales proinflamatorias como citocinas, proteasas y radicales libres (figura7). Estas citocinas estimulan la proliferación de las células musculares lisas y de la matriz extracelular. Las células musculares lisas de la capa media activadas emigran hacia la íntima, sufriendo un cambio en su fenotipo: pasan de tener una función vasoconstrictora a presentar una función estática, consistente en la síntesis de los componentes de la matriz extracelular (colágeno, elastina) que van a dar lugar al engrosamiento de la capa intimal reduciendo el lumen arterial; representan el componente celular más importante de la estría grasa ^{175,176}. Así, citocinas como la IL-1 y el TNF α liberadas por los macrófagos, favorecen la producción local de los factores de crecimiento como el plaquetario y el fibroblástico (figura 9).

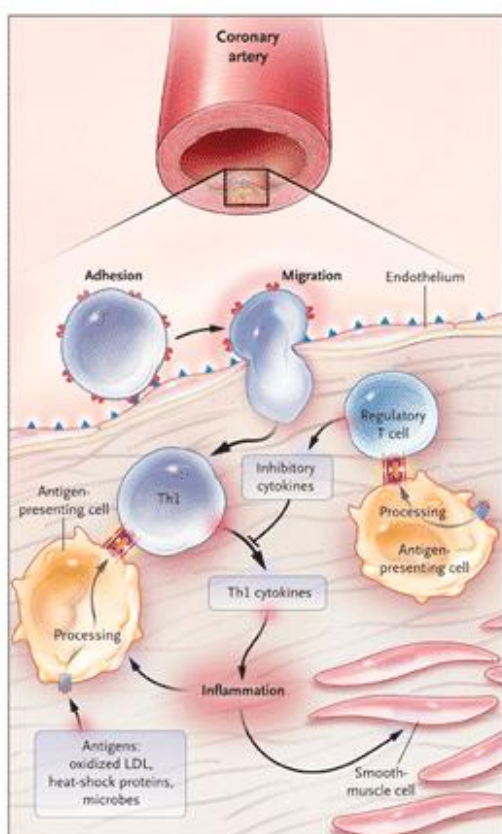


Figura 8: Activación de linfocitos T. Tomada de referencia ¹⁷⁴.

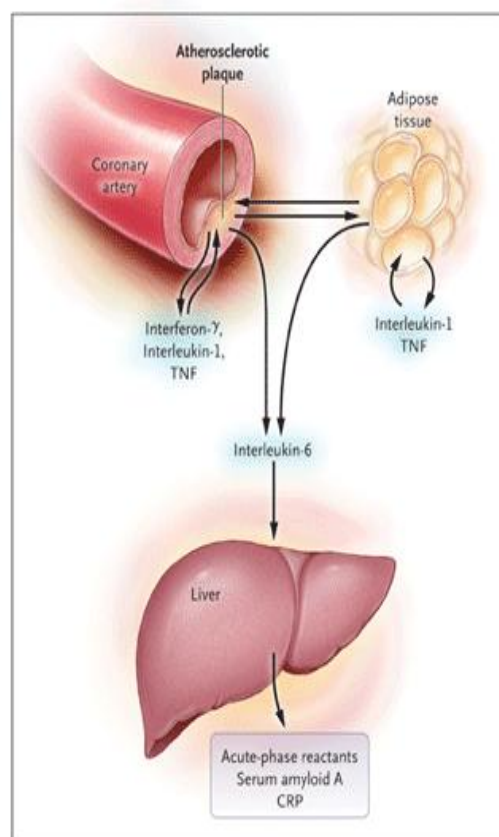


Figura 9: Acción sinérgica de citocinas. Tomadas de referencia ¹⁷⁴.

4.1.3. Activación de linfocitos T: mayoritariamente linfocitos T CD4+Th1, reconociendo antígenos (LDL oxidadas principalmente) presentados, mediante moléculas de histocompatibilidad tipo 2 (HLA II), principalmente por macrófagos (ver figuras 6 y 7).

Posteriormente, se inicia una respuesta proinflamatoria tipo Th1 (hipersensibilidad retardada) mediante la liberación de citocinas, principalmente interferon γ (IFN γ). Éste inhibe la proliferación del músculo liso y la síntesis de las formas intersticiales de colágeno; pero principalmente favorece la síntesis de otras citocinas como TNF α e IL-1¹⁷⁷ actuando de forma sinérgica (figura 7) y perpetuando el proceso inflamatorio.

Estas tres citocinas estimulan en la lesión arterial la producción de interleuquina 6 (IL-6), al igual que sucede en otros tejidos como el adiposo. La IL-6 estimula a nivel hepático la producción de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) o el amiloide sérico A (SAA) y fibrinógeno.

A modo de resumen, las LDL se relacionan con la formación de ateromas por los siguientes pasos consecutivos (figura 10)¹⁷⁸.

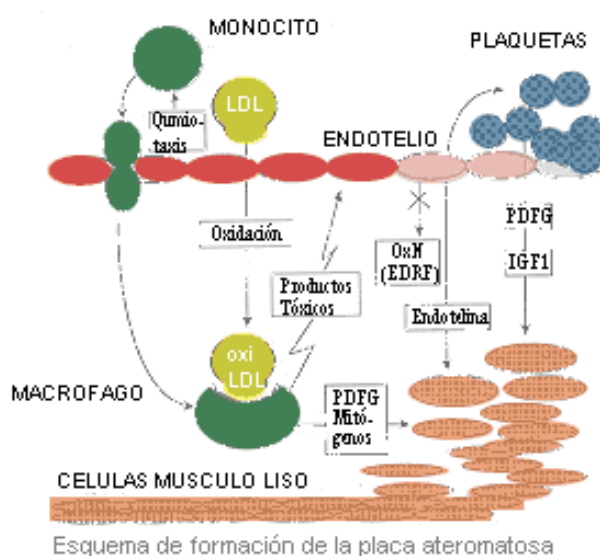


Figura 10: Papel de las LDL en la formación de la placa de ateroma. Tomada de referencia ¹⁷⁸.

1. Unión de LDL a las células endoteliales, oxidación por los macrófagos, peroxidación de lípidos y disminución de receptores.
2. Migración endotelial de Células Espumosas (LDL modificadas).
3. Pérdida de la cubierta endotelial y adherencia de plaquetas.
4. Quimiotoxinas y Factores de Crecimiento: Hipertrofia de músculo liso y Depósito de tejido conectivo.
5. Lipoproteína (a) que transporta apo (a): Inhibición de receptores de plasminógeno.
6. Activación plaquetaria mediante las LDL.
7. Menor HDL, menor disponibilidad de PGI₂.

4.1.4. Progresión de la lesión arterioesclerótica: el endotelio trata de mantener un equilibrio entre la producción de citocinas pro y antiinflamatorias con el fin de disminuir la progresión en la formación de la placa de ateroma. En la siguiente figura se expone la progresión de la lesión ateroesclerótica, desde la formación de la estría grasa hasta la placa inestable (figura 11).

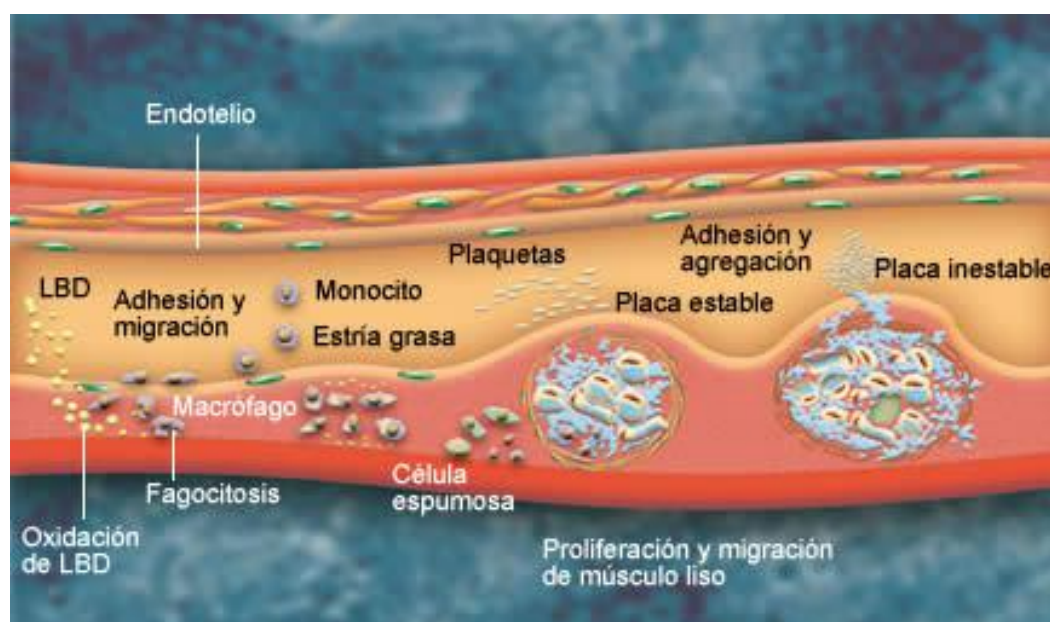


Figura 11: Progresión de las lesiones arterioescleróticas. Tomada de referencia ¹⁷³.

Por otro lado, existen mecanismos no regulables por los que el monocito/macrófago interioriza las lipoproteínas modificadas independientemente del contenido lipídico intracelular. La imposibilidad de regular esta interiorización conlleva un acumulo desmesurado que puede llegar a producir la muerte celular o apoptosis¹⁷⁹. Así, se ha postulado que agentes proinflamatorios pueden desencadenar la apoptosis de las células endoteliales, iniciando de esta manera la cadena de procesos bioquímicos y moleculares que dan lugar a la formación de la lesión arteriosclerótica^{180,181}. Tras la apoptosis de los macrófagos se incrementa la vulnerabilidad de la lesión arteriosclerótica, dando lugar a la liberación de su contenido. La rotura de estas lesiones ricas en factor tisular, al entrar en contacto con la sangre circulante, provocaría la formación aguda de un trombo de mayor magnitud, dando lugar con alta probabilidad a un proceso isquémico. Por tanto, la apoptosis puede ser considerada como vínculo de unión entre la inflamación y las complicaciones trombóticas de la arteriosclerosis (figura 12).

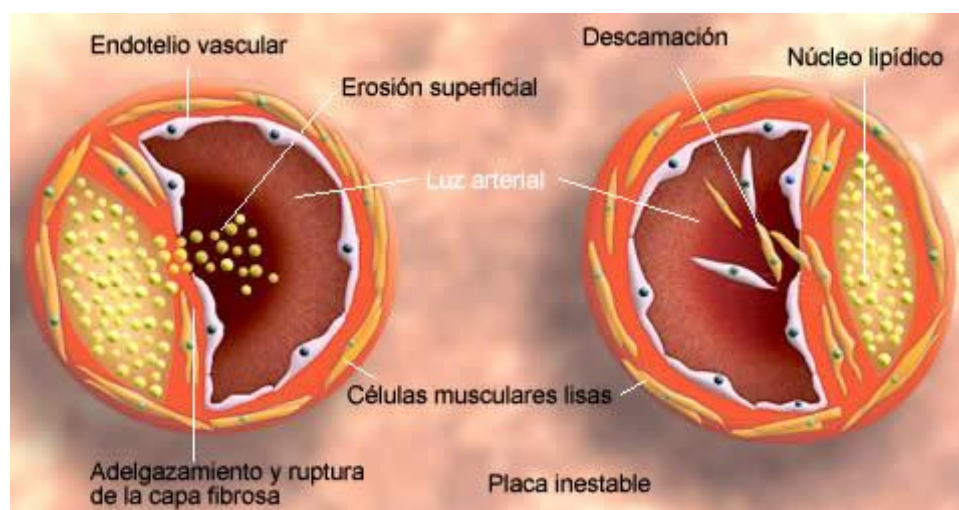


Figura 12: Placa ateromatosa inestable –trombo intraluminal.
Tomada de referencia ¹⁷³.

4.2. FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA ATEROESCLEROSIS Y DE PRODUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH:

- Factores de riesgo causales: edad, tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, LDL-colesterol elevado, HDL-colesterol bajo, y diabetes.
- Factores de riesgo condicionales a la propia infección: incremento de triglicéridos, lipoproteína (a), homocisteína y a factores de la coagulación [fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)]¹⁶. Los marcadores de inflamación de la pared arterial como fibrinógeno, proteína C reactiva y moléculas solubles de adhesión son predictores del aumento del RCV objetivado en estos pacientes.
- Factores de riesgo predisponentes: obesidad, inactividad física, historia familiar de enfermedad arterial coronaria prematura, sexo masculino, alteraciones o enfermedades psíquicas, socioeconómicas y étnicas...

El gran número de factores de riesgo nuevos o emergentes, hacen difícil una completa evaluación de todos ellos¹⁸².

Así, que los pacientes con infección por VIH puedan tener mayor riesgo de presentar ECVA se debe a diferentes causas.

4.2.1. LA PROPIA INFECCIÓN POR VIH afecta a la pared arterial y tiene capacidad por sí misma de acelerar el proceso aterosclerótico. Además provoca un estado de infección sistémica crónica, siendo cada vez más importante el papel de la inflamación en la patogenia de la aterosclerosis y de los eventos cardiovasculares^{183,184,185}. La disfunción endotelial se ha asociado a DM, HTA, dislipemia, hipogonadismo, consumo de tabaco y otros trastornos metabólicos¹⁸⁶. En la figura 13 se muestran los factores asociados a disfunción endotelial.

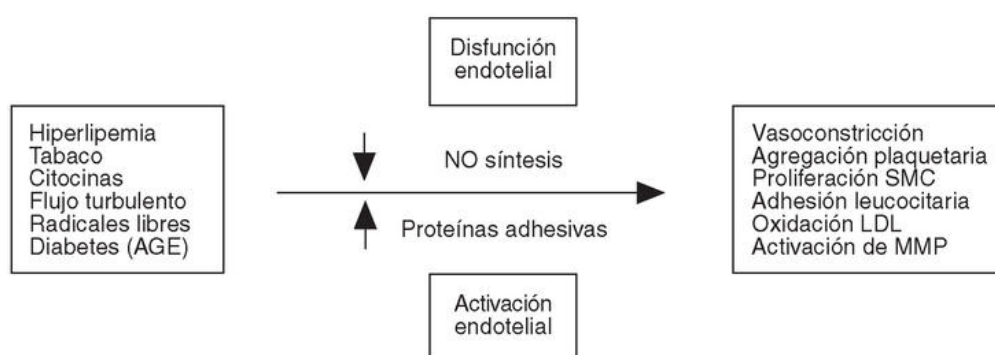


Figura 13: Factores asociados a disfunción endotelial. Tomada de referencia ¹⁷².

- **DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA INFECCIÓN POR VIH.**

Como se ha comentado anteriormente, el pilar sobre el que se fundamenta la lesión arterioesclerótica es la disfunción endotelial, la cual permite una mayor permeabilidad del endotelio a proteínas plasmáticas, principalmente a las LDL, con la consiguiente es la acumulación, modificación y oxidación de las mismas. La disfunción endotelial, el nexo más plausible entre infección, inflamación y arteriosclerosis, es un área de reciente interés en la infección por VIH¹⁸⁷ (figura 14¹⁸⁸).

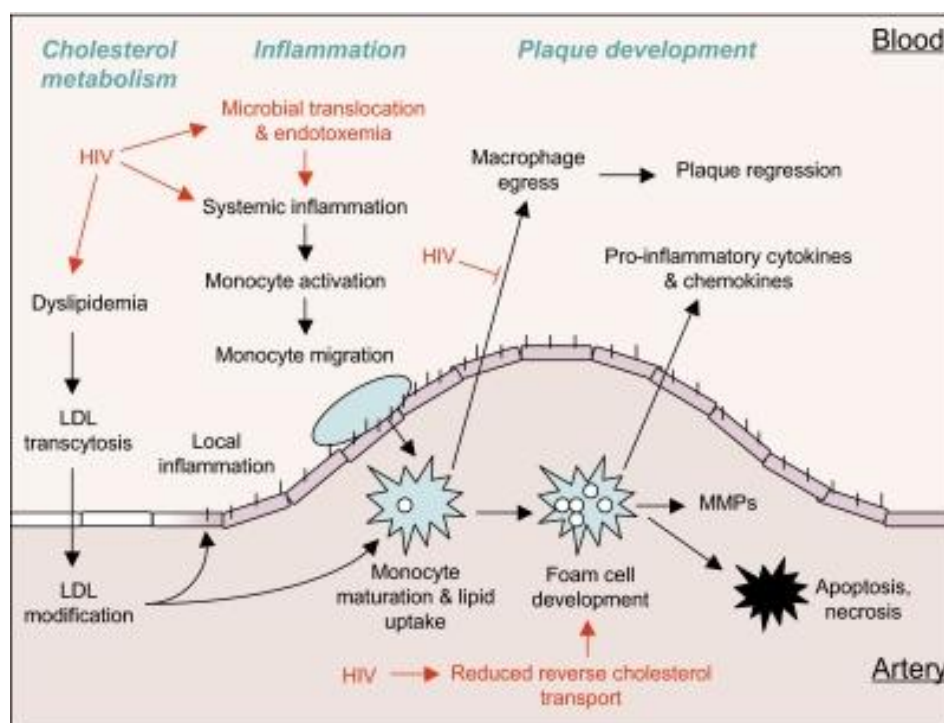


Figura 14: Principales mecanismos que intervienen en la formación de la placa de ateroma. Tomada de referencia ¹⁸⁸.

En la infección por VIH se producen marcadores circulantes de activación endotelial como moléculas solubles de adhesión celular y proteínas procoagulantes. El daño endotelial se asocia a la progresión y a la gravedad de la infección por VIH¹⁸⁹. Se ha sugerido que la inflamación del endotelio producida en la infección por VIH podría afectar la estructura y la composición histológica de las lesiones arteriales, presentando características diferentes a las lesiones ateromatosas clásicas¹⁹⁰.

El efecto del TAR en la función endotelial es controvertido, sin quedar aclarado en diversos estudios si reduce el daño endotelial asociado a la infección por el VIH o si actúa sinérgicamente con el virus incrementando el mismo.

Tabla 6: Efectos directos e indirectos del VIH favorecedores de la aterogénesis.

Tomada de referencia¹⁹¹.

VIH y aterogénesis	Mecanismo	Biomarcadores en estudios clínicos de pacientes sin TARGA	Marcadores surrogados de aterosclerosis en pacientes sin TARGA
Efectos directos	Inflamación	↑ IL-6 ^{6,11} ↑ TNF- α ¹¹ ↑ MCP-1 ^{18,35} ↑ PCRu ³⁶ ↓ IL-10 ² ↓ Adiponectina ²	Aumento del EIM carotídeo en pacientes <i>naïve</i> frente a seronegativos ⁸³ Correlación inversa VDE y carga viral VIH ^{17,38,39} ↓ Elasticidad arterial en <i>naïve</i> frente a seronegativos ^{84,85} ↑ Prevalencia calcificación de la arteria coronaria en <i>naïve</i> frente a seronegativos ⁸⁶
	Disfunción endotelial	↑ VCAM-1 ^{2,3,12,17,18,35,40} ↑ ICAM-1 ^{3,12,36,40} ↑ Factor von Willebrand ^{3,12,35}	
	Estrés oxidativo	↑ 7,8-dihidro-8-oxoguanina en células T CD4 ⁴¹ ↓ Actividad ADN glucosilasa ⁴¹ ↑ Concentración peróxidos ⁴³	
	Coagulación	↑ Dímero D ⁶ ↑ tPAI-1 ³⁶ ↑ t-PA ⁸⁷	
	Activación inmune	↑ Células CD8+/HLA-DR+/CD38 ⁴¹ ↑ Expresión receptor TNF alfa 2 ⁵¹	
	Dislipidemia	↓ cHDL ⁵²⁻⁵⁵ ↑ Triglicéridos ⁶¹	
Efectos indirectos			

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; EIM: engrosamiento de la íntima-media; ICAM: molécula de adhesión intercelular; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimiotáctica de los macrófagos; PCRu: proteína C reactiva ultrasensible; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; t-PA: activador tisular del plasminógeno; tPAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno; VCAM: molécula de adhesión vascular; VDE: vasodilatación dependiente de endotelio.

4.2.2.– LAS ALTERACIONES METABÓLICAS que presentan estos pacientes pueden conducir a la aparición de dislipemia, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad, activación plaquetaria y disminución de la fibrinólisis^{192, 193}. Éstas aparecen tanto en pacientes *naïve* como en aquellos se encuentran en TAR.

a) Los pacientes con infección por VIH que **nunca han recibido tratamiento** presentan alteraciones metabólicas consistentes en un patrón dislipidémico proinflamatorio caracterizado por niveles más bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), nivel no modificado o modestamente aumentado de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), junto a hipertrigliceridemia y mayores niveles de colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc). Este patrón se asocia con una alta prevalencia de partículas de LDLc pequeñas y densas, que son las que presentan una mayor potencia aterogénica.

b) En los pacientes VIH positivos que **reciben TAR** se ha observado una gran variedad de alteraciones metabólicas. El TAR se basa en combinaciones de al menos tres fármacos lo que retrasa la progresión clínica (morbilidad e ingresos hospitalarios), reduce los costes y aumenta la supervivencia^{194,195}.

Los trastornos metabólicos observados en los pacientes que se encuentran en tratamiento antirretroviral son más frecuentes con los IP clásicos que con los IP potenciados actualmente utilizados y con los análogos de timidina que con los demás ITIAN.

***** MECANISMOS POR LOS QUE EL TARGA AUMENTA EL RCV.**

– ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO (figura 15).

Los cambios en el patrón lipídico consisten en un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, cVLDL, cLDL y, sobre todo, triglicéridos, que es la anomalía metabólica que con mayor frecuencia se asocia al TAR¹⁹⁶.

Cambios lipídicos en Infección VIH-1	
Sin TAR	Tras TAR
<ul style="list-style-type: none">• Trigliceridos ↑• Colesterol ↓<ul style="list-style-type: none">– LDL-colesterol ↓– HDL-colesterol ↓– Predominancia de LDL pequeñas y densas.	<ul style="list-style-type: none">• Trigliceridos ↑↑• Colesterol total ↑<ul style="list-style-type: none">– LDL colesterol ↑– Escaso efecto sobre HDL-colesterol*

* ↑ con NVP? Negredo et al. AIDS 2002;16: 1383-1389

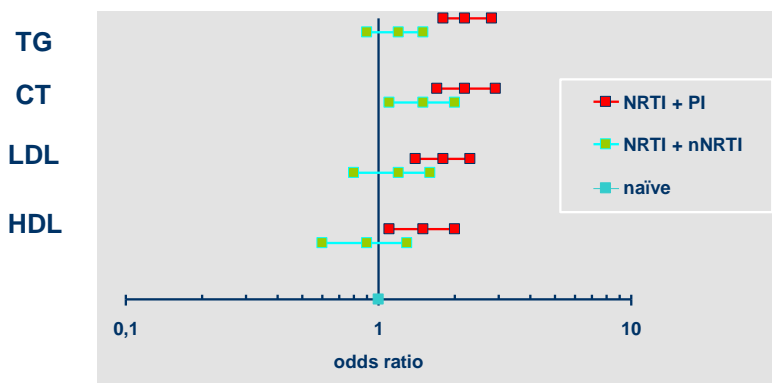
Figura 15: Cambios lipídicos en la infección por VIH. Tomada de referencia ¹⁹⁶.

→ La prevalencia de dislipemia difiere sustancialmente según el TAR empleado. Los resultados del análisis transversal de los pacientes incluidos en el estudio D:A:D ofrecen una información interesante sobre la frecuencia de dislipemia con las diferentes pautas de TAR en la práctica clínica¹⁹⁷. En este análisis se incluyeron los datos basales de 17.832 pacientes con diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales y un grupo de sujetos no tratados.

- La mayor frecuencia de dislipidemias se observó en los tratados conjuntamente con inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (hipertrigliceridemia 54%, hipercolesterolemia 44%, descenso del c-HDL 24%), seguidos de los que estaban tratados con inhibidores de la proteasa (hipertrigliceridemia 39%, hipercolesterolemia 27%, descenso del c-HDL 27%).
- En relación con los que no recibían TAR, la probabilidad de que existiera hipercolesterolemia en los tratados con inhibidores de la proteasa fue el doble (*odds ratio* [OR]: 2; IC 95%: 1,7–2,3), y el cuádruple en los tratados conjuntamente con inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (OR: 4,7; IC 95%: 3,8–5,7).
- En los que recibían pautas con inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósidos, la probabilidad de encontrar hipercolesterolemia fue también mayor que en los que no recibían tratamiento antirretroviral (OR: 1,6; IC 95%: 1,3–1,9) (figura 16).

DAD: Riesgo de dislipemia

Naïve o en 1ª línea TARV
(n=7,488)



*Ajustado por sexo, edad, índice masa corporal, tabaquismo, eventos cardiovasculares previos, historia familiar, lipodistrofia, CD4, HIV-RNA, SIDA previo

Figura 16: Estudio D:A:D: riesgo de dislipemia en la infección por VIH. Tomada de referencia ¹⁹⁷.

A diferencia de los grupos anteriores, los tratados sólo con inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos no presentaron un mayor riesgo de hipercolesterolemia (OR: 0,8; IC 95%: 0,7–1). Las variables que se asociaron significativamente con la presencia de hipercolesterolemia en este estudio fueron el tratamiento con inhibidores de la proteasa, la duración del tratamiento con inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, una mayor edad, una cifra más alta de linfocitos CD4 y la existencia de lipodistrofia.

→ Perfil lipídico según el TAR empleado:

* Inhibidores de la proteasa (IP).

Los cambios lipídicos asociados con los inhibidores de la proteasa han sido un objetivo preferente en numerosos estudios de investigación realizados en los últimos años^{198–206}.

En general, en los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa suele observarse predominantemente hipertrigliceridemia, sobre todo en los que reciben ritonavir y lopinavir/ritonavir, pero también es frecuente que se produzca hipercolesterolemia con aumento de c-LDL.

En conjunto, respecto a los efectos individuales de los distintos fármacos, la información disponible indica que las dislipemias tienden a ser más marcadas, sobre todo en lo que respecta a los triglicéridos, con **Ritonavir y con Lopinavir/ritonavir** que con otros inhibidores de la proteasa¹⁹⁸, así como con **Tripranavir**¹⁹⁹. **Amprenavir y nelfinavir**²⁰⁰ producen efectos intermedios, mientras que **Indinavir y Saquinavir**²⁰¹ generalmente producen menos alteraciones lipídicas, sobre todo cuando no se usan en combinación con ritonavir. **Atazanavir** se diferencia de otros inhibidores de la proteasa en su mejor perfil lipídico²⁰². Los resultados de varios ensayos clínicos donde se ha comparado con diversas pautas de tratamiento antirretroviral han confirmado que induce menos alteraciones lipídicas, tanto en pacientes *naïve* como en pretratados^{203,204,205,206}, especialmente cuando no se potencia con ritonavir^{207,208}. DRV/r²⁰⁹ (600/100 BID u 800/100 QD) presenta perfil intermedio.

*** Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN).**

El efecto de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos sobre los lípidos ha sido objeto de especial atención en los últimos años. Aunque en el pasado no se había encontrado asociación entre el uso de estos fármacos y el desarrollo de hiperlipidemias¹⁹⁷, datos recientes sugieren que algunos de ellos, en particular la **estavudina**, pueden estar implicados en la producción de dislipemia^{210,211,212}.

- Así, en un ensayo clínico que comparaba 3 pautas de tratamiento antirretroviral en pacientes *naïve*, dos de ellas compuestas por nelfinavir y dos análogos de nucleósidos (estavudina, lamivudina y nelfinavir, y zidovudina, lamivudina y nelfinavir) y la restante por tres análogos de nucleósidos (zidovudina, lamivudina y abacavir) se comprobó, además del mayor aumento de los lípidos plasmáticos en los 2 brazos de nelfinavir, una mayor elevación en la cifra de triglicéridos a las 48 semanas en el brazo de estavudina, lamivudina y nelfinavir que en el de zidovudina, lamivudina y nelfinavir ²¹⁰.
- En otro ensayo clínico reciente, en el que se comparaba tenofovir frente a estavudina, ambos en combinación con lamivudina y efavirenz (Estudio 903–Gilead Sciences Inc), se observó un perfil lipídico más favorable con tenofovir²¹¹. En los pacientes tratados con estavudina se produjo una mayor elevación de los triglicéridos, colesterol total y c-LDL, mientras que el c-HDL aumentó más en los tratados con tenofovir.

Los resultados preliminares del ensayo 934, también promovido por Gilead Sciences Inc, en el que se comparaban tenofovir–emtricitavina con zidovudina–lamivudina²¹², en ambos casos en combinación con efavirenz, sugieren también un perfil lipídico más favorable con tenofovir que con **zidovudina**, si bien en este caso las diferencias fueron de menor magnitud que en el ensayo 903.

ABC o la formulación a dosis fija **ABC/3TC** aumenta los lípidos plasmáticos mientras que TDF o la formulación a dosis fija TDF/FTC los disminuye, aunque el cociente colesterol total/colecsterol-HDL se mantiene por igual con ambos^{213,214,215}.

*** Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN).**

Con los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos las alteraciones lipídicas ocurren con menor frecuencia que con los inhibidores de la proteasa, especialmente en el caso de la **nevirapina** ^{216, 217}. Además, estos fármacos en muchos pacientes inducen elevaciones en las concentraciones de c-HDL de mayor cuantía que las observadas con los inhibidores de la proteasa.

En los pacientes del estudio Atlantic que recibieron estavudina, didanosina y nevirapina, se observó un perfil lipídico antiaterogénico con aumento del c-HDL y disminución de la proporción colesterol total/c-HDL ²¹⁶.

En una comparación directa de nevirapina y efavirenz en el ensayo 2NN, los pacientes tratados con nevirapina presentaron un perfil lipídico más favorable que los que recibieron efavirenz, con mayores aumentos del c-HDL y un descenso más marcado de la proporción colesterol total:c-HDL. En los tratados con nevirapina la elevación de triglicéridos también fue inferior a la observada con efavirenz, aunque las diferencias fueron de una magnitud relativamente pequeña ²¹⁷.

En un trabajo en el que se analizaban las subclases de lipoproteínas en pacientes tratados con **efavirenz** se observó una dislipemia caracterizada por un aumento ligero del colesterol total y del c-LDL, con una escasa cantidad de LDL pequeñas y densas y un aumento del c-HDL; un perfil lipídico que se asocia con un menor riesgo cardiovascular que el descrito con los inhibidores de la proteasa²¹⁸.

→ En la figura 17 se expone el riesgo de infarto agudo de miocardio según el TAR empleado²¹⁹, objetivándose una mayor incidencia en aquellos pacientes en tratamiento con didanosina, estavudina, zidovudina, abacavir, así como con lopinavir/r e indinavir, siendo estos fármacos los que con mayor frecuencia alteran el perfil lipídico en estos pacientes. Por otro lado, aquellos que producen con menor frecuencia dislipemia, como son el tenofovir y los ITINAN se relacionan con una menor incidencia de episodios cardiovasculares.

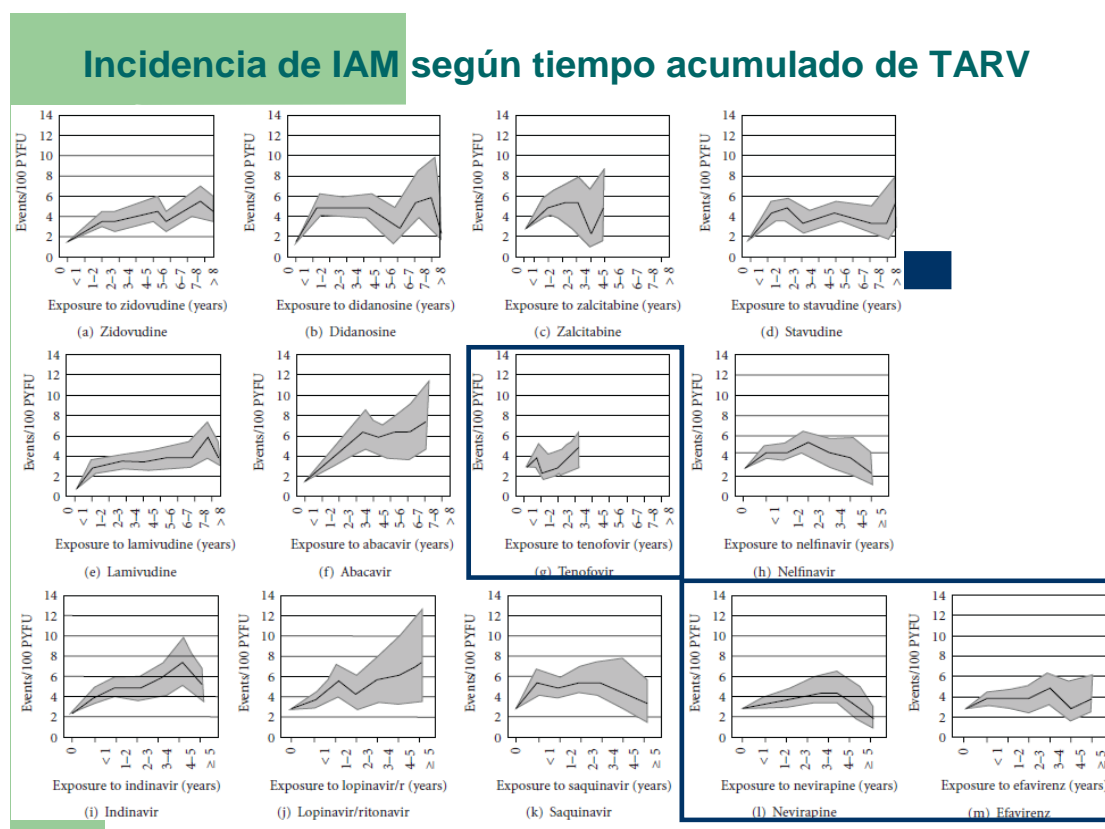


Figura 17: Estudio D:A:D – incidencia de infarto agudo de miocardio según el TAR empleado. Tomada de referencia ²¹⁹.

→ **Patogénesis de la dislipemia asociada al TAR:**

El mecanismo responsable de las dislipemias secundarias al tratamiento antirretroviral no es bien conocido. No se sabe todavía si se producen por un efecto directo de los fármacos o son el resultado de una interacción entre diferentes factores, incluyendo el tratamiento antirretroviral, la predisposición genética, factores ambientales como la dieta o el ejercicio físico, u otros factores como la respuesta del huésped a la infección VIH-1. La variabilidad en el desarrollo de los cambios lipídicos sugiere que la predisposición genética puede tener un papel fundamental²²⁰. El genotipo de la apolipoproteína E2 y los polimorfismos en el gen de la apolipoproteína C-III se han implicado en el desarrollo de la dislipemia asociada al tratamiento en los pacientes con infección por el VIH-1.

La influencia de los inhibidores de la proteasa sobre el metabolismo de los lípidos se ha estudiado en modelos experimentales. En un modelo murino se observó que durante el tratamiento con ritonavir aumentaban las *sterol regulatory element binding proteins* (SREBP-1 y 2), proteínas que modifican la expresión de los genes reguladores del metabolismo lipídico, lo que se traducía en un incremento del colesterol y los triglicéridos²²¹. Se ha sugerido que los inhibidores de la proteasa podrían inhibir la *cytoplasmic retinoid-acid binding protein type 1* (CRABP-1) y la *low density lipoprotein-receptor-related protein* (LRP)⁵⁸.

– La **inhibición de la CRABP-1** induce una reducción de la actividad del receptor retinoide X, lo que conlleva una disminución de la diferenciación y un aumento de la apoptosis de los adipocitos periféricos, y por tanto una hiperlipidemias

hiperlipidemias secundaria a la disminución del almacenamiento de los triglicéridos y a su liberación a la circulación.

– La **inhibición de la LRP**, que escinde los ácidos grasos de los triglicéridos circulantes, permitiendo su almacenamiento en los adipocitos, y aumenta la captación hepática de los remanentes de los quilomicrones, produce también un aumento de los triglicéridos plasmáticos.

Por otra parte, la resistencia a la insulina característica del síndrome metabólico asociado a los inhibidores de la proteasa produce una **alteración funcional de la lipoproteinlipasa**, que es la enzima que cataboliza las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que también contribuye a la hipertrigliceridemia en estos pacientes. El tratamiento con inhibidores de la proteasa de células Hep G2 llevó a la **acumulación de Apo B intracelular**²²² por inhibición de su degradación y, en presencia de ácido oleico, a un aumento de su secreción, lo que podría también estar implicado en la elevación de los lípidos observada durante el tratamiento con estos fármacos.

– **LIPODISTROFIA.**

El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y de acúmulo de grasa perivisceral y/o en abdomen mamas y cuello (lipoacumulación). La lipoatrofia, el efecto adverso más temido por los pacientes, se relaciona particularmente con los análogos de la timidina ^{199,223,224,225}.

Aunque en su aparición pueden influir múltiples factores, las pautas con d4T y ZDV (particularmente junto con IP clásicos y EFV) han evidenciado un mayor riesgo de lipoatrofia y su sustitución por ABC o TDF o por pautas sin AN se asocia a una mejoría de la misma ²²³⁻²²⁵. Los resultados de dos estudios comparativos entre EFV y LPV/r sugieren que el uso de EFV puede asociarse a una mayor pérdida de grasa subcutánea en comparación con LPV/r cuando el régimen incluye análogos de timidina^{226, 227}.

– RESISTENCIA INSULÍNICA Y DIABETES MELLITUS.

Los IP pueden disminuir la disponibilidad de la glucosa periférica y la secreción pancreática de insulina de forma aguda y pueden descompensar o desencadenar una diabetes en pacientes ya diabéticos o en personas predispuestas a serlo. En general estas alteraciones no se mantienen a medio-largo plazo, por lo que deben existir mecanismos compensadores de las mismas ^{228, 229, 230}. IDV y RTV a dosis plenas son los que se han relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, mientras que los demás IP parecen tener poco o ningún efecto clínicamente significativo sobre la homeostasis de la glucosa. La diabetes mellitus es menos común y su asociación con los IP no es constante en todos los estudios^{231, 232}.

El tratamiento con análogos de la timidina (en particular d4T) y ddI, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus²³². Los inhibidores de la integrasa y los antagonistas del CCR5 tienen un perfil metabólico favorable ^{233, 234}.

– HIPERTENSIÓN ARTERIAL:

En la cohorte D:A:D, la prevalencia basal de HTA en pacientes con infección VIH fue del 10,4%, incrementándose al 18,7% tras una mediana de 6 años de seguimiento²³⁵. Los factores de riesgo que se asocian a desarrollo de HTA en pacientes con infección por VIH son: incremento de la edad; sexo masculino; índice de masa corporal (IMC) elevado; cifras mayores de PA basal; colesterol total elevado, y lipodistrofia clínica. En la cohorte MACS, el uso prolongado de TARGA se asoció significativamente con mayor prevalencia de HTA sistólica²³⁶, pero tras ajustar por edad, raza, IMC y tabaquismo, la prevalencia de hipertensión sistólica sólo fue superior a la población general a partir del segundo año con TARGA.

– SÍNDROME METABÓLICO.

Un reciente estudio de Mondy²³⁷ compara la prevalencia de síndrome metabólico en una población no seleccionada de pacientes con infección VIH con controles seleccionados por edad, raza, sexo y consumo de tabaco de NHANES (*Nacional Health and Nutrition Examination Survey*, 2000–2001). Los resultados demuestran que la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con infección VIH es elevada (24% pero no superior que en la población normal (26,5%) americana del NHANES o a la encontrada en estudios nacionales recientes, como el estudio Telde²³⁸. Se observaron, sin embargo, diferencias en el patrón de presentación de los diferentes componentes individuales del síndrome metabólico. Los pacientes con VIH que presentaron síndrome metabólico tenían C-HDL más bajo, mayor hipetrigliceridemia, menor perímetro de cintura, menor índice de masa corporal y menos

frecuencia de hiperglucemia que los controles de la población normal. En este estudio no se observó asociación significativa entre el tipo de TARGA y la aparición del síndrome metabólico. Hallazgos similares han sido comunicados en otros estudios²³⁹.

4.2.3.– No es infrecuente, que los pacientes con infección por el VIH, presenten **OTRAS INFECCIONES** que pueden contribuir al aumento del riesgo cardiovascular, favoreciendo el desarrollo e incrementando la progresión de la aterosclerosis^{240,241}.

a) La disfunción hepática es común en los pacientes con infección por el VIH. Ello puede deberse a numerosos factores, como la gran prevalencia de coinfección por los **VIRUS DE LAS HEPATITIS C O B**, el etilismo crónico o la toxicidad de los fármacos.

Algunos investigadores han analizado la relación entre los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) y la enfermedad aterosclerótica.

- Aunque un estudio transversal encontró una asociación entre la antigenemia del virus B y la presencia de placas carotideas en ecografía de alta resolución²⁴², la mayoría de los estudios no ha encontrado una relación entre la infección persistente por este virus y la presencia de ECV evaluada por el desarrollo de episodios cardiovasculares²⁴³ o de aterosclerosis coronaria medida por coronariografía²⁴⁴.
- La hepatitis crónica por el VHC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los individuos infectados por el VIH en los países desarrollados. Los pacientes coinfectados presentan una más rápida evolución a cirrosis y mayor riesgo de toxicidad hepática del tratamiento antirretroviral²⁴⁵ y de desarrollar diabetes^{246,247}.

Su relación con el desarrollo de arteriosclerosis es controvertida. La presencia de infección por VHC evaluada mediante una serología positiva se ha asociado con enfermedad aterosclerótica coronaria y carotídea en algunos estudios ^{240,248,249} pero no en otros ^{241,250}.

Un análisis retrospectivo de la cohorte de veteranos americana, que incluyó a más de 20.000 pacientes, demostró un aumento del riesgo de infarto de miocardio en pacientes con infección por el VIH coinfectados por VHC respecto a pacientes no coinfectados, que se mantuvo después de ajustar por los FRCV tradicionales (hipertensión arterial, edad, diabetes y tabaco), tanto en la era pre como post-TARGA, aunque en este último caso la diferencia en el riesgo de infarto de miocardio entre monoinfectados y coinfectados no alcanzó la significación estadística²⁵¹. Sin embargo, esta asociación con el VHC no se ha encontrado en los análisis de la cohorte D:A:D, aunque en esta cohorte sí se detectó una asociación entre la coinfección por VHC y el desarrollo de diabetes mellitus.

Además, hay otros estudios epidemiológicos que han puesto de manifiesto un **mayor riesgo de resistencia insulínica** y, a la larga, de diabetes mellitus en pacientes con infección crónica por VHC²⁵². La resistencia a la insulina es el principal mecanismo involucrado en el desarrollo de síndrome metabólico, que se ha descrito hasta en el 26% de los pacientes con hepatitis C crónica, sobre todo en el genotipo 1²⁵³. Diferentes mecanismos explican la asociación entre resistencia a la insulina y el VHC; probablemente el triángulo inflamación crónica–esteatosis–resistencia insulínica y sus interrelaciones desempeñen un papel central. La resistencia insulínica se ha implicado como factor

causal de esteatosis hepática y fibrosis en pacientes con genotipo 1 del VHC²⁵⁴. La infección por VHC se acompaña además de una activación persistente de macrófagos e hiperproducción de citokinas proinflamatorias, lo que en presencia de valores elevados de ácidos grasos intrahepatocitarios puede alterar las vías intracelulares del hepatocito e inhibir la señal para la insulina, produciendo resistencia insulínica. La proteína core del VHC puede inhibir directamente a la insulina y aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que contribuiría a empeorar la resistencia insulínica²⁵⁵.

Por otra parte, la coinfección por el VHC Se asocia a un **estado protrombótico** con activación plaquetaria y disfunción endotelial que pueden aumentar el RCV²⁵⁶. Además. el tratamiento con interferón se ha asociado con una mejoría en la resistencia insulínica medida por el índice HOMA de función de célula beta pancreática y el índice de sensibilidad a la insulina en pacientes con respuesta viral sostenida²⁵⁷ y con una mejoría de la esteatosis hepática en pacientes infectados por el genotipo 3²⁵⁸.

b) OTRAS INFECCIONES, tanto agudas como crónicas, se han asociado a un incremento del RCV. Algunas infecciones crónicas, como por ejemplo las infecciones por *Chlamydomphila pneumoniae*, citomegalovirus, *Helicobacter pylori*, virus Coxsackie B, virus hepatitis A, virus herpes simple tipos 1 y 2 o la presencia de endotoxinas circulantes secundarias a infecciones bacterianas recurrentes, podrían inducir un estado inflamatorio crónico que favorecería el desarrollo y progresión de la arteriosclerosis²⁵⁹.

4.2.4.- Los pacientes con VIH pueden presentar mayor enfermedad aterosclerótica debido a la **MAYOR PREVALENCIA DE FRCV TRADICIONALES** independientes de la infección VIH en sí misma, como son el sexo varón, el tabaquismo, la dislipemia y la intolerancia a la glucosa (Tabla 7 ²⁶⁰).

Tabla 7: Principales FRCV dependientes del paciente con infección por el VIH.

Tomada de referencia ²⁶⁰.

Factores de RCV establecidos
<i>No modificables</i>
Antecedentes familiares de primer grado de cardiopatía isquémica y de aparición precoz (familiares varones < 55 años y familiares mujeres < 65 años)
Edad (varón ≥ 45 años; mujer ≥ 55 años o menopausia precoz)
Sexo: superior en varones
<i>Modificables</i>
Tabaquismo
Hipertensión arterial (≥ 140/90 mmHg o en tratamiento)
cLDL elevado (moderado: 130-159 mg/dl; alto: 160-189 mg/dl; muy alto: ≥ 190 mg/dl)
cHDL bajo (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres)
Diabetes mellitus (equivalente a enfermedad coronaria establecida)
Glucosa basal alterada (100-125 mg/dl)
Resistencia insulínica
Síndrome metabólico
Obesidad
Sedentarismo
Dieta aterogénica
PCR ≥ 1 mg/dl
Microalbuminuria
Deficiencia estrogénica
Factores de riesgo emergentes
<i>Lipídicos</i>
Triglicéridos elevados
Lipoproteína (a) elevada
Partículas de cLDL pequeñas y densas
Apolipoproteína B elevada
Apolipoproteína A-I reducida
Cociente colesterol total/cHDL elevado
<i>No lipídicos</i>
Homocisteína sérica elevada
Disfunción endotelial
Factores protrombóticos
Otros biomarcadores inflamatorios (IL-6)
Hipogonadismo. Disfunción eréctil
Incremento grosor íntima-media carotídea
Factores genéticos no lipídicos

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva.

Además de estos factores, existen otros, emergentes en el momento actual, cuya importancia en el desarrollo de ECVA está siendo objeto de numerosos estudios (Tabla 8).

Tabla 8: Prevalencia y etiopatogenia de los FRCV en pacientes con infección por el VIH.
Tomada de referencia ²⁶⁰.

Factor de riesgo	Prevalencia pacientes VIH (%)	Comentarios específicos para población VIH
Edad y sexo	–	<ul style="list-style-type: none"> – Predominan los varones con VIH en países desarrollados – Varón VIH, RR (IC del 95%) de IAM: 1,99 (1,04-3,79)¹ – Edad (>5 años), RR (IC del 95%) de IAM: 1,38 (1,26-1,50)¹
Tabaquismo	37-72	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a la población general – RR (IC del 95%) de IAM sin influencia del TARGA: 2,17 (1,30-3,62)¹
Hipertensión arterial	8-28	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia similar o incluso inferior a población general – Su frecuencia aumenta con la edad y exposición al TARGA – RR (IC del 95%) de IAM sin influencia del TARGA: 1,90 (1,20-3,02)¹
Diabetes mellitus	17	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a población general – RR (IC del 95%) de IAM sin influencia del TARGA: 2,38 (1,35-3,99)¹
Resistencia insulínica	17-51	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a población general – Las diferencias entre los estudios se deberían a la definición de caso, tipo de estudio y a diferencias en el TARGA
Síndrome metabólico	14-25	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia similar a población general – Las diferencias se pueden deber a la definición de caso
Sobrepeso	3,90	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia inferior a la población general – La presencia de lipatrofia puede disminuir el IMC
Dislipemia	22-46	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a la población general – Hipercolesterolemia, RR (IC del 95%) de IAM sin influencia del TARGA: 1,16 (1,04-1,30)¹ – El uso de FAR con mejor perfil lipídico e hipolipemiantes pueden disminuir esta prevalencia
Hipertrigliceridemia	34	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a población general – RR (IC del 95%) de IAM sin influencia del TARGA: 1,39 (1,12-1,73)¹ – El uso de FAR con mejor perfil lipídico e hipolipemiantes pueden disminuir esta prevalencia
Microalbuminuria	8,7	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a población general – Se asocia a HTA y duración de la infección por VIH
Hipogonadismo	17-25	<ul style="list-style-type: none"> – Se asocia a aumento cLDL, HTA, RI y disfunción eréctil
Disfunción eréctil	61-74	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a población general – Puede ser una manifestación precoz de alteración del flujo vascular por arteriosclerosis
Proteína C reactiva	–	<ul style="list-style-type: none"> – Elevada en población infectada por VIH – Valores elevados de PCR se asocian a ECV, infección avanzada y mortalidad – Escasa especificidad como RCV en pacientes con VIH
Disfunción endotelial	–	<ul style="list-style-type: none"> – Se asocia al TARGA y al propio VIH – Algunos marcadores de disfunción endotelial están aumentados en pacientes con infección por VIH
Homocisteína	–	<ul style="list-style-type: none"> – Concentraciones elevadas de homocisteína se asocian a HTA y RI
Marcadores protrombóticos	–	<ul style="list-style-type: none"> – Concentraciones plasmáticas elevadas de factor de von Willebrand y trombomodulina soluble
EIM carotídea	–	<ul style="list-style-type: none"> – Estudios transversales: EIM mayor en pacientes con infección por VIH respecto a controles pareados sin infección – Estudios longitudinales: incremento del EIM más rápido en pacientes con VIH respecto a población general

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; ECV: enfermedad cardiovascular; EIM: engrosamiento de la íntima-media; FAR: fármacos antirretrovirales; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva; RCV: riesgo cardiovascular; RI: resistencia insulínica; RR: riesgo relativo; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

4.2.5.- Finalmente, los sujetos con VIH difieren desde el punto de vista epidemiológico de los sujetos VIH negativos con **SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS**: se trata de individuos más jóvenes, con niveles de colesterol HDL (cHDL) menores, menor enfermedad angiográfica aparente y mayor necesidad de reintervencionismo coronario por estenosis del stent²⁶¹.

5.- VALORACIÓN NO INVASIVA DEL RCV SUBCLÍNICO.

Para evaluar el RCV se recomienda la determinación sistemática de los principales FRCV, identificar la presencia de enfermedad coronaria, o equivalentes, que confieran un RCV similar y, finalmente, cuantificar el riesgo y clasificar los pacientes según la probabilidad de presentar un episodio cardiovascular en los próximos 10 años²⁶². Los modelos más aceptados en población general para calcular el RCV son el de Framingham y el SCORE.

5.1.- CONCEPTO DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA. IMPORTANCIA DE SU DIAGNÓSTICO PRECOZ EN LA PREDICCIÓN DEL RCV.

En pacientes con infección por VIH, el mecanismo por el que se produce daño en la pared vascular no se conoce con exactitud. Se ha sugerido que la inflamación del endotelio producida en la infección por VIH podría afectar la estructura y la composición histológica de las lesiones arteriales, presentando características diferentes a las lesiones ateromatosas clásicas ¹⁹⁰.

Como se ha comentado anteriormente, numerosos estudios han demostrado que los **factores de riesgo vascular clásicos** en esta población son responsables de una mayor arteriosclerosis subclínica, como la edad, tabaquismo, triglicéridos elevados, sexo masculino, colesterol total elevado, HDLc disminuido, LDLc elevado, glucemia alterada, insulínresistencia, PCR elevada, homocisteína elevada, mayor perímetro abdominal, y HTA entre otros. Algunos estudios con base metodológica muy sólida han demostrado que la presencia de infección por **VIH** es un fuerte predictor de arteriosclerosis subclínica y de su progresión²⁶³, siendo un efecto independiente de los factores de riesgo vascular. Otros estudios no han demostrado esta asociación o han mostrado que la arteriosclerosis subclínica está aumentada pero la asociación es dependiente de los factores de riesgo²⁶⁴.

La progresión de la enfermedad por VIH se asocia a una aceleración en la proliferación y en la activación de células T y mayores niveles de marcadores inflamatorios. Estas alteraciones inmunológicas persisten incluso tras la introducción del TAR efectivo. Se acepta de forma general que una inflamación crónica de bajo grado, como la de la infección por VIH, contribuye a la aceleración de la arteriosclerosis.

- La **reconstitución inmune** tras el inicio del TAR produce un aumento de las células CD4+, que induce una respuesta inflamatoria.

La activación de células CD4+ parece promover la arteriosclerosis a través de la elaboración de citocinas proinflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral y las interleucinas. También la migración transmembrana de los linfocitos CD4+ podría contribuir a fragilizar una placa fibrosa²⁶¹.

- Algunos estudios han observado una correlación independiente entre **un menor nadir de linfocitos CD4+** y la mayor presencia de lesiones carotídeas²⁶⁵ o progresión del GIM ^{259,266}. También entre un número bajo de linfocitos CD4+ y lesiones²⁶⁶.
- La relación entre el **TAR** y la arteriosclerosis carotídea subclínica se ha investigado profusamente en la bibliografía, mostrando asociación en algunos estudios^{267,268,269}, con resultados contradictorios en otros^{190,261,262}. En pacientes con TAR, la duración del tratamiento, la duración de la exposición a IP y la duración del tratamiento con ITIAN se asoció de forma independiente con el GIM carotídeo²⁷⁰.

5.2.- PACIENTES CANDIDATOS A MÉTODOS DE DETECCIÓN DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA:

Parece lógico pensar que la realización de pruebas no invasivas para la detección de aterosclerosis subclínica sería más útil en aquellos pacientes de riesgo intermedio, calculado según los modelos cuantitativos. La realización de un test no invasivo en pacientes asintomáticos podría reclasificar el RCV y aportar información sobre la carga aterosclerótica²⁷¹, con el fin de aplicar medidas preventivas eficaces para evitar el desarrollo de eventos cardiovasculares. La *AHA Prevention V* sugiere también que los pacientes con RCV intermedio podrían ser candidatos a pruebas no invasivas: GIMc y calcio coronario²⁷².

5.3.– PREDICCIÓN DEL RCV MEDIANTE TÉCNICAS NO INVASIVAS:

La disfunción endotelial puede ser medida por la vasodilatación dependiente del endotelio, que es un marcador precoz de aterosclerosis ya que se relaciona con la severidad/extensión de la aterosclerosis y se comporta como un predictor de episodios, relacionándose con distintos parámetros metabólicos.

5.3.1. LA MEDIDA DEL GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA (GIMc) es un marcador de aterosclerosis y se comporta como un predictor de episodios^{273,274,275}.

Estudios longitudinales de base poblacional han demostrado que el GIM es un buen predictor de IAM y de ictus²⁷⁶, ajustado por edad, sexo y factores de riesgo. Diferentes estudios han demostrado que el GIM carotídeo es mayor en pacientes con VIH que en controles seronegativos apareados por edad y sexo, siendo también mayor la progresión de las lesiones ateroscleróticas. Hay controversia acerca de si el GIM aumenta en pacientes con VIH en tratamiento con TARGA, concretamente con IP, respecto a los pacientes sin TARGA. La mayoría de estudios longitudinales^{18,261,277}, muestran una mayor tasa de aumento de GIM en pacientes con infección por VIH respecto a población general, variando la progresión de 0,02 mm/año (IC del 95%, 0,012–0,029) hasta $0,074 \pm 0,13$ mm/año.

Tras la descripción inicial de lesiones prematuras arterioscleróticas en arterias carótidas de pacientes con VIH que recibían inhibidores de la proteasa (IP) con una prevalencia superior a los que no los recibían, se han ido

sucediendo los estudios en este campo: Depairon et al.³⁷ realizaron ecografías en pacientes que recibían IP comprobando que presentaban una mayor incidencia de placas ateroscleróticas en las arterias carótidas y/o femorales que el grupo control seronegativo, aunque este hecho no se asoció con el uso de IP, sino con la presencia o ausencia de los FRCV clásicos.

Desde entonces se han empleado diversas técnicas como la ecografía Doppler-color o la ecografía de alta resolución, las cuales han sido evaluadas en múltiples estudios^{278,279}. Tras ajustar los resultados por datos demográficos y FRCV clásicos, la mayoría de ellos, demuestran que la infección por VIH se asocia a aterosclerosis más extensa medida por GIM carotídeo, y por tanto a la presencia de mayor RCV en estos pacientes.

5.3.2. También se ha descrito que la infección por VIH se asocia a menor **ELASTICIDAD ARTERIAL** y que hay una relación inversa entre los valores del dímero-D y la elasticidad arterial²⁷⁸. Por su parte, Van Guilder et al recientemente han comunicado que la vasodilatación dependiente del endotelio en varones jóvenes infectados por VIH no tratados es marcadamente inferior a la de sus homólogos sanos y similar a las de varones sanos de edad más avanzada²⁷⁹.

5.3.3. Una técnica que también se ha utilizado para detectar la isquemia miocárdica silente es la **PRUEBA DE ESFUERZO**; un grupo francés²⁷ la realizó a pacientes VIH-positivos sin antecedentes de cardiopatía isquémica, observando una prevalencia de isquemia miocárdica silente del 11%, mostrando que ello se relacionaba de forma independiente en el análisis multivariante con la edad, el lipoacúmulo y las cifras de colesterol total.

5.3.4. EL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO (ITB) es una prueba sencilla, barata, reproducible y útil para la detección de pacientes con RCV alto, incluso en pacientes sin manifestaciones clínicas^{280,281,282}. La presencia de un ITB disminuido se relaciona con una mayor incidencia de complicaciones coronarias y cerebrovasculares, y un mayor riesgo de mortalidad, aunque los datos acerca de su aplicabilidad en población VIH positiva son todavía escasos.

5.3.5. LAS CALCIFICACIONES CORONARIAS han demostrado ser unas buenas marcadoras de arteriosclerosis subclínica y predictoras de enfermedad cardiovascular, tanto en la población general como en la VIH positiva. Su determinación (score) se realiza mediante la práctica de una tomografía computarizada cardíaca. Las calcificaciones son proporcionales a la extensión y severidad de la enfermedad arteriosclerótica que presente el paciente. En el caso de pacientes VIH positivos se ha demostrado que se relacionan más con la presencia de FRCV clásicos que con el uso del TARGA o de IP^{283,284,285}.

5.3.6. Recientemente, se están testando nuevas pruebas de imagen en los pacientes VIH-positivos para valorar el RCV y la disfunción endotelial, como la PET ²⁸⁶.

El objetivo de esta revisión es evaluar la presencia de rigidez arterial en una cohorte de pacientes con infección por VIH mediante el estudio de la morfología de la onda de pulso. Para ello, previamente se analizan diferentes estudios realizados en este ámbito, tanto en población general como en pacientes con infección por el VIH. Además se hace referencia a los distintos métodos de valoración de la rigidez arterial, así como los factores de riesgo y las posibles implicaciones clínicas asociados a un incremento de la misma.

6- RIGIDEZ ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

La rigidez arterial (RA; Arterial Stiffness), es un biomarcador importante en la evaluación de riesgo cardiovascular.

6.1.- PERSPECTIVA HISTÓRICA.

La valoración del pulso arterial ha sido siempre una parte importante del examen clínico. El análisis del pulso arterial tuvo su auge a finales del siglo XIX, cuando con el desarrollo del esfigmógrafo por Marley y su perfeccionamiento posterior por Mackenzie, empezó la interpretación de la morfología de la onda arterial o esfigmografiografía. La medida de la PA a nivel periférico ha arrastrado siempre críticas, principalmente por el hecho de que no supone un reflejo directo de la carga de presión que sufre el ventrículo izquierdo (VI), que está influenciada directamente no por la presión a nivel de la arteria braquial sino la de la aorta ascendente²⁸⁷.

Recientemente, gracias al desarrollo de nuevas tecnologías que han permitido la valoración de la onda de pulso mediante esfigmografía y unos software que permiten hacer una estimación de la presión de onda de pulso a nivel de la aorta ascendente a través de la evaluación de una arteria periférica, en concreto la arteria radial, se ha recuperado el importante papel de la morfología de la onda del pulso y de la rigidez arterial como medida de PA central y marcador de riesgo CV. Se ha demostrado que parámetros que son determinados por la presión de Aorta Torácica, tales como la velocidad de la onda de pulso “PWV” (Pulse Wave Velocity) y el índice de aumento (“Aix” o Augmentation index), son independientes de los factores de riesgo de eventos cardiovasculares fatales, por encima y más allá de las tradicionales factores de riesgo²⁸⁸.

6.2.– DEFINICIONES.

Conceptualmente la RA es la relación entre tensión y deformación de la arteria, es decir, consiste en la pérdida de la elasticidad de los vasos sanguíneos, la cual se incrementa con la edad y es perceptible a través de las ondas de pulso, pero que también se acelera con diversos procesos morbosos como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia y la enfermedad renal terminal, entre otros²⁸⁹. En la tabla 9 se resumen distintos parámetros de la RA.

Tabla 9: Parámetros de RA. Tomado de referencia ²⁹⁰.

Distensibilidad	Modificaciones de volumen por unidad de presión o la pendiente que relaciona las curvas de presión y volumen de acuerdo con la fórmula $D = \Delta V / \Delta P$ (D: distensibilidad, ΔV : incremento de volumen, ΔP : incremento de presión)
Compliancia	Expresa los cambios de volumen arterial por unidad de presión y refleja indirectamente la capacidad amortiguadora del vaso frente a la potente oleada sanguínea que en cada sístole emerge del VI
Capacitancia	Expresa la relación existente entre la cantidad de volumen contenido en todo el lecho vascular o en un segmento determinado del mismo en relación a una presión transmural que supera los valores fisiológicos comprendidos dentro de un rango normal

6.3.– DIFERENCIA ENTRE LAS GRANDES Y PEQUEÑAS ARTERIAS:

Las propiedades elásticas de la conducción de las arterias varía a lo largo del árbol arterial, teniendo importantes consecuencias fisiopatológicas. Existe un fenómeno de amplificación de la onda del pulso de las arterias centrales a la periferia. Así, al ser las grandes arterias relativamente elásticas, la velocidad de propagación del flujo sanguíneo es más lenta y la onda reflejada vuelve a la aorta en diástole. Si aumenta la rigidez arterial, la velocidad de propagación es más rápida, con lo que la onda reflejada llegará antes dentro del ciclo cardiaco, encontrándose todavía en sístole, con lo que se incrementará la PAS y, por lo tanto, la presión contra la que bombea el ventrículo izquierdo, disminuyendo también la PAD. De esta manera, se compremeterá el flujo coronario, que se da predominantemente en esta fase del ciclo cardiaco (figuras 17²⁹¹ y 20), favoreciéndose así el desarrollo de hipertrofia VI e isquemia subendocárdica.



Figura 17: Diferencias en la onda refleja en función de la elasticidad vascular. Adaptado de referencia ²⁹¹.

Por otro lado, las arterias periféricas de mediano y pequeño calibre son más rígidas que las centrales, por lo que se objetiva un fenómeno de amplificación de la onda de presión desde el corazón a la periferia ("presión de amplificación"). Además, a nivel periférico también influye el tono vasomotor, el cual a su vez depende de la función endotelial, del sistema nervioso simpático²⁹² o del sistema renina-angiotensina²⁹³.

6.4.– FISIOPATOLOGÍA:

La rigidez vascular se produce por una interacción compleja de cambios estables y dinámicos en los que intervienen diferentes células y estructuras de la pared arterial. Estas alteraciones vasculares están influidas por fuerzas hemodinámicas, así como por factores extrínsecos, como las hormonas, los lípidos, la sal o la regulación del metabolismo de la glucosa²⁹⁴ (figura 18).

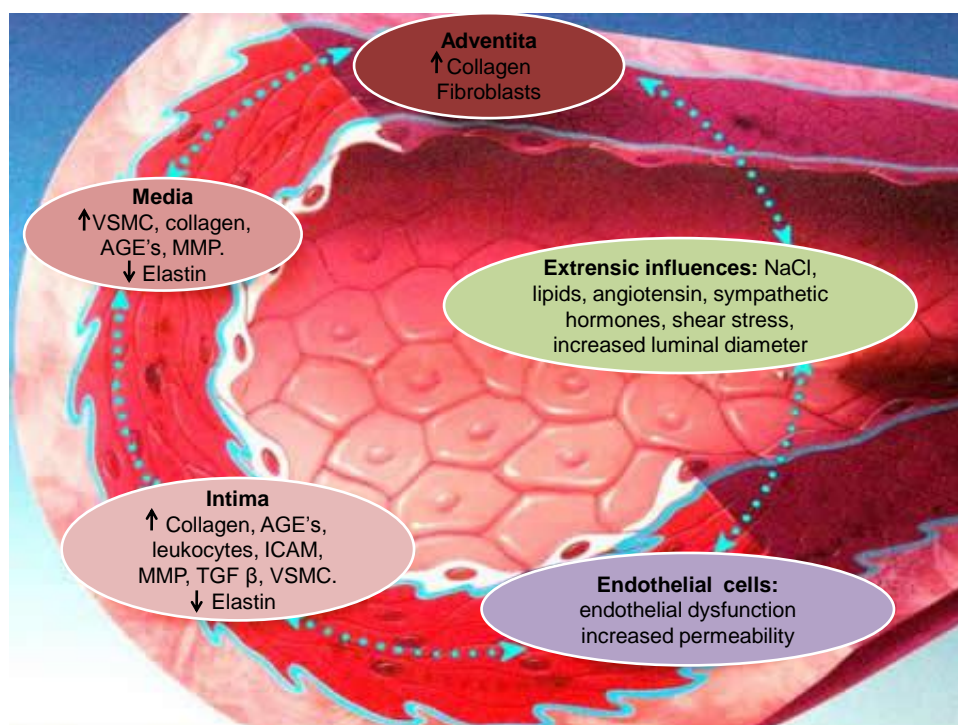


Figura 18: Factores mediadores de la rigidez arterial. Adaptado de referencia ²⁹⁴.

Desde el punto de vista fisiopatogénico, se han descrito diversas moléculas, mecanismos y procesos que participan en la aparición del endurecimiento arterial.

Uno de los mecanismos más importantes tiene lugar en la matriz extracelular de la pared vascular, que está compuesta por **colágeno**, **elastina**, glucoproteínas y proteoglucanos. Los dos primeros contribuyen a la integridad vascular y proporcionan elasticidad, y su equilibrio está controlado por las denominadas metaloproteinasas de matriz. Estas proteasas controlan la proporción de fibras de colágeno y elastina para que se mantengan en equilibrio y no haya un aumento del tejido fibrótico constituido por fibras de colágeno en la matriz extracelular. Varios estudios in vitro han mostrado que hay diversos factores que estimulan o inhiben la expresión de estas enzimas proteolíticas, como partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, el factor de necrosis tumoral alfa, el NO, etc (figura 19).

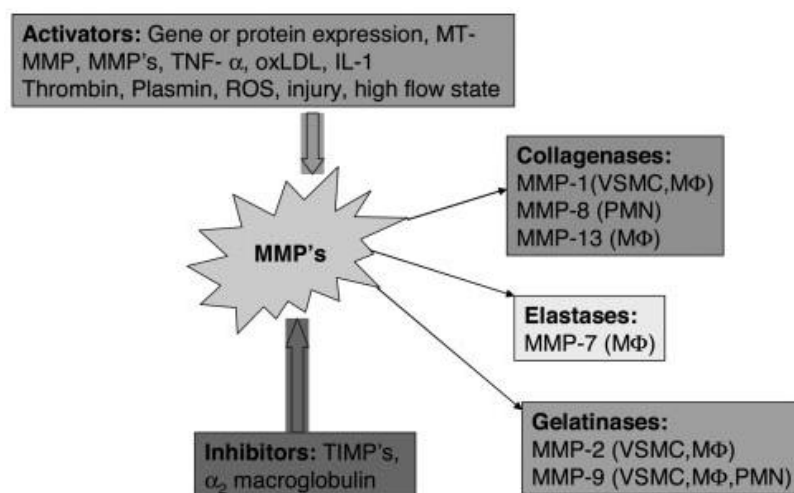


Figura 19: Metaloproteinasas: factores inhibidores y activadores.
Tomado de referencia ²⁹⁴.

Por otro lado, las células vasculares, al igual que diversas células inflamatorias como macrófagos y neutrófilos, producen diferentes colagenasas que también participan en el control, desarrollo y mantenimiento de la rigidez vascular²⁹⁵. Aunque la edad y la HTA son los dos determinantes más importantes para el desarrollo de la rigidez arterial, también influyen en los cambios estructurales y funcionales de la pared arterial la asociación a otros FRCV clásicos y a algunos factores genéticos como determinadas variantes polimórficas de la fibrilina-1, de los receptores tipo I de la angiotensina II y del receptor de la endotelina²⁹⁶.

Las **principales diferencias estructurales** entre las grandes y pequeñas arterias están en la capa media, constituida por fibras elásticas y colágeno en la aorta, y por fibras musculares en las arterias de menor calibre. Las fibras elásticas y el colágeno dan a las grandes arterias la capacidad de dilatarse y acomodarse a los grandes cambios de flujo y presiones que se generan con los latidos del corazón. El músculo liso de las paredes de las arterias más pequeñas es el que genera la resistencia periférica e influye en la PA.

Los mecanismos de degeneración y rotura de fibras elásticas con su reemplazamiento por colágeno, la hipertrofia de la íntima, la necrosis del músculo liso medial y fenómenos de fibrosis e inflamación, darán lugar a un proceso de adaptación mural a través del cual determinadas propiedades físicas como la **distensibilidad**, la **compliance** y la **capacitancia** sufrirán un proceso regresivo que generará una disminución de la elasticidad arterial y por lo tanto, un aumento de su rigidez, influenciando en el curso de la enfermedad CV²⁹⁷ (figura 20).

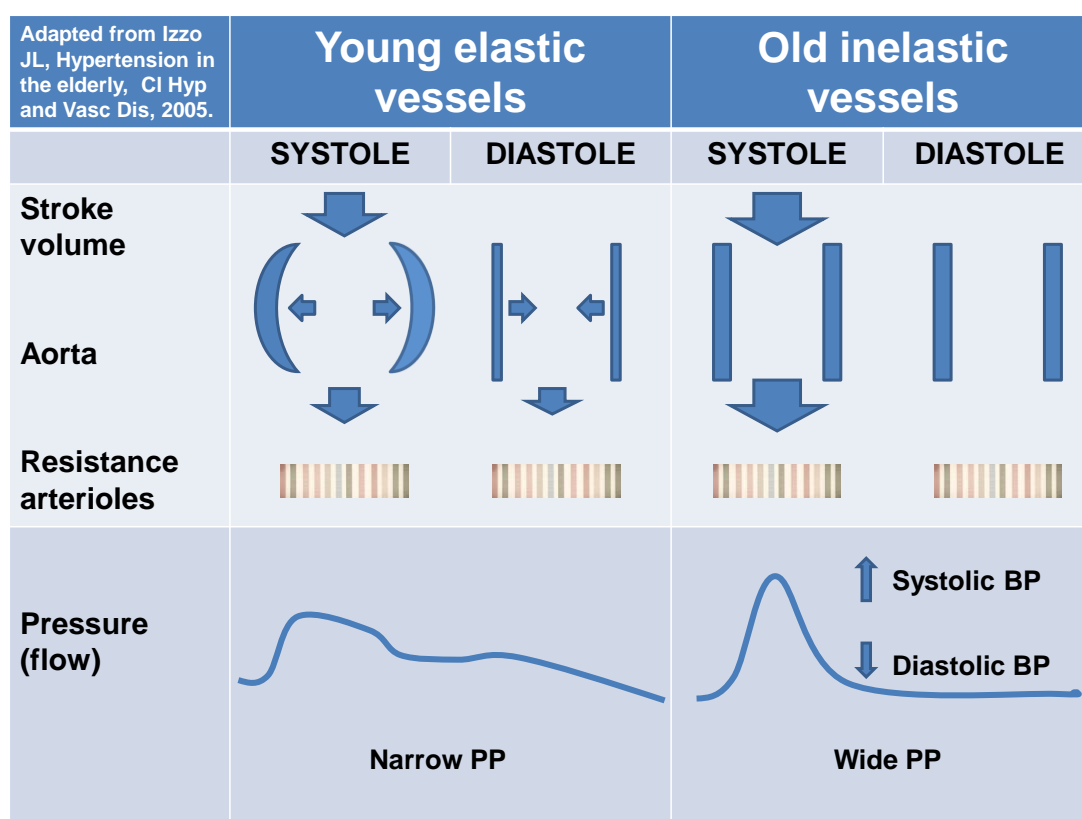


Figura 20: Diferencias en la PP en función de la elasticidad vascular. Adaptado de referencia ²⁹⁷.

6.5.– MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL:

En los últimos años se está haciendo especial énfasis en el papel que juega la rigidez arterial en el desarrollo de enfermedad CV, existiendo dificultades en la selección de un método específico para la medición de la misma. En la práctica clínica diaria los parámetros clínicos que se relacionan con un aumento de la rigidez arterial son la hipertensión sistólica y la presión del pulso, pero desde hace más de una década los avances tecnológicos han posibilitado el desarrollo de técnicas no cruentas para el análisis de la onda del pulso a través de la velocidad y análisis de la misma (índice de aumento [AIx]).

6.5.1. PRESIÓN DE PULSO (PP).

La PP se define como la diferencia entre la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) y refleja la circulación sanguínea pulsátil, al contrario que la presión arterial media, que refleja la circulación sanguínea constante, se expresa en mmHg y se considera un indicador de la distensibilidad arterial ²⁸⁹. Desde el punto de vista fisiopatológico, la PP va a estar ligada al envejecimiento y su incremento con la edad responde, como causa más frecuente, al progresivo endurecimiento de las arterias principales.

Aunque en la actualidad no es posible definir la PP normal, diferentes estudios poblacionales han puesto de manifiesto que una PP superior a 65 mmHg se asocia a una mayor morbimortalidad cardiovascular, constituyendo un marcador independiente de riesgo cardiovascular²⁹⁸. Supone una de las maneras menos complejas de medir la rigidez arterial pero resulta inadecuada por si sola como método único de evaluación ya que no tiene en cuenta el fenómeno de amplificación de la onda de presión aórtica que se produce a

nivel periférico, no reflejando pues de una forma estricta la PP central, pudiendo llegar a haber diferencias de hasta 20 mmHg ²⁹¹.

6.5.2. VELOCIDAD DE LA ONDA DEL PULSO.

La VOP es la velocidad o rapidez con la que la onda de presión generada por el VI se transmite desde la aorta a todo el eje aorto-iliaco. Se calcula mediante la determinación del tiempo requerido por la onda de presión para pasar entre 2 puntos (carótida común y femoral) situados a una distancia medida previamente sobre la superficie corporal, caracterizándose, pues, como una relación de distancia/tiempo (m/s)²⁹⁴ (figura 21).

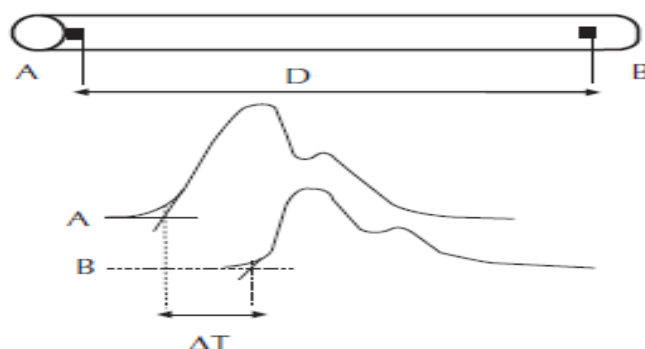


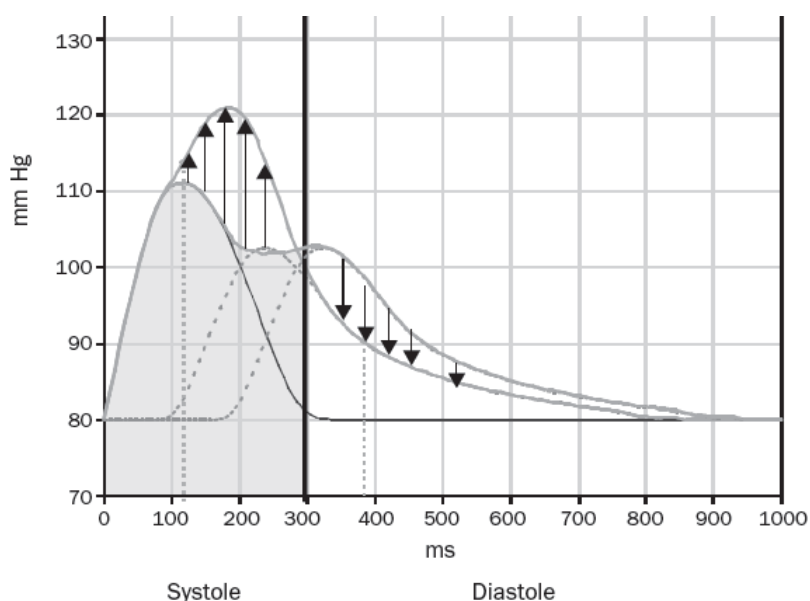
Figura 21: Velocidad de la onda del pulso. A: onda registrada por el transductor proximal; B: onda registrada por el transductor distal; ΔT : diferencia de tiempo entre las dos ondas; D: distancia recorrida por la onda. Tomado de referencia ²²².

La VOP es considerado el método “gold standard” para la medición de la rigidez arterial por la Sociedad Europea de Cardiología²⁹⁹. Se trata pues, de un método simple, no invasivo y reproducible, que en estudios epidemiológicos ha demostrado su valor predictivo en relación a la aparición de episodios CV³⁰⁰. Así, la relación entre rigidez aórtica y episodios CV es continua y se ha establecido un umbral de 12 m/s como una estimación conservadora de alteraciones significativas de la función aórtica.

6.5.3. ANÁLISIS DE LA MORFOLOGÍA DE LA ONDA DEL PULSO.

La distensión de la porción inicial de la aorta, que se produce en la sístole ventricular, se propaga rápidamente a lo largo de las paredes arteriales en forma de una onda. Esta onda de distensión es el pulso arterial, que llega hasta las pequeñas arterias y es perceptible por palpación hasta las arterias de mediano calibre, como, por ejemplo, en la arteria radial. La amplitud de la onda del pulso es directamente proporcional al grado de distensión de la arteria.

Como se ha comentado anteriormente, en el sistema arterial normal hay una amplificación importante de la onda de presión de avance conforme se propaga distalmente (figuras 22 y 23)³⁰¹. Así en la aorta central hay normalmente poca superposición entre las ondas de avance y reflexión, pero conforme aumenta la VOP se produce una superposición progresiva. Como resultado se desarrolla un aumento de la presión sistólica tardía y empieza a alterarse el sistema normal de amplificación, desapareciendo, finalmente, dicha amplificación.



**Figura 22: Reflexión de la onda del pulso durante el ciclo cardíaco.
Tomado de referencia ³⁰¹.**

El aumento de presión central resultante se cuantifica calculando el *augmentation index* (Aix), que es el porcentaje de la PP central (PPC) que puede atribuirse a la onda de reflexión $Aix = P/PPC$. Su unidad es porcentual (%) y se define convencionalmente como negativa si la transición entre la onda de avance y la de reflexión cae por debajo del pico de presión.

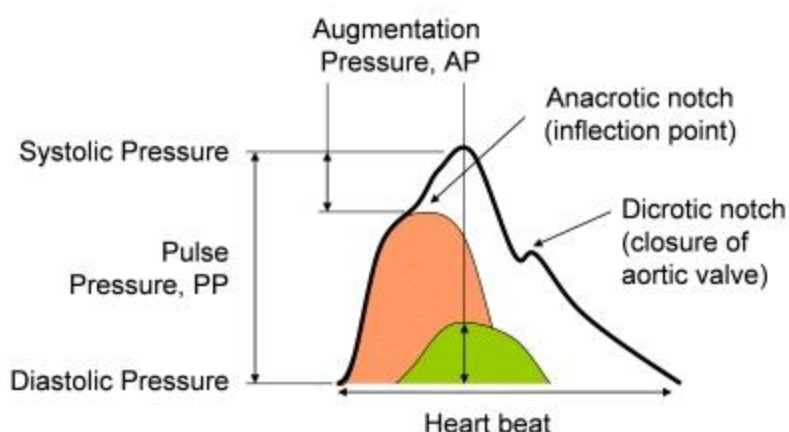


Figura 23: Medida del índice de aumento (Aix). El índice de aumento se define como la diferencia entre el segundo y el primer pico sistólico (ΔP), expresado como un porcentaje de la presión del pulso (PP). El segundo pico sistólico es causado por la onda de reflexión y se vuelve más prominente con la edad y/o la rigidez arterial. Tomado de referencia ³⁰⁰.

La Sociedad Europea de Cardiología²⁹⁹ recomienda que la presión de pulso sea medida, bien directamente en la aorta o en la carótida o bien indirectamente en la arterial radial, debiendo analizar fundamentalmente tres parámetros: la presión de pulso central, la presión sistólica y el Aix.

En resumen, el Aix es una variable compuesta por la fuerza de eyección del ventrículo, la reflexión de la onda periférica y el tiempo del ciclo cardíaco. Sus valores más bajos son registrados en jóvenes sanos y suele aumentar con la edad, siendo siempre positiva a partir de los 40 años. Es importante tener en cuenta que este parámetro puede aumentar con frecuencias cardíacas elevadas, y entonces debe ajustarse su valor a una frecuencia de 75 lpm.

Dado que el resultado está ajustado por edad, sexo y peso del paciente, su valor indica únicamente si la presión de pulso está aumentada en ese individuo, comparado con una población de iguales características. Por tanto, no existe una cifra concreta de referencia para la cual podamos concluir que hay rigidez arterial.

6.5.4. CAMBIOS EN EL DIÁMETRO DEL VASO.

Los cambios en el diámetro de arterias como la carótida, braquial, radial o aorta se relacionan con la presión de distensión y aportan por tanto medidas directas de rigidez. Los ultrasonidos son el método de imagen más utilizado para este tipo de exploración a pesar de que en alguna ocasión también se ha utilizado la RMN. En este sentido, los registros consisten en medidas de PA a nivel de la arteria braquial y la observación de la variación del diámetro braquial, generando curvas de diámetro–presión en sístole y en diástole de las que se derivan o extrapolan curvas de distensibilidad–presión siguiendo el modelo elástico de Young ²⁹⁷. A parte de la limitación que supone el hecho de hacer unas medidas sobre un vaso periférico, esta técnica se considera compleja y no resulta adecuada para la práctica clínica habitual³⁰².

6.5.5.– PULSO DIGITAL.

También puede determinarse la morfología de la onda de pulso mediante la medida de las ondas de presión a nivel de la arteria digital por fotoplethismografía y con la ayuda de funciones de transferencia para obtener valores de PP radial. Aunque se trata de una exploración barata y fácil de utilizar, no existe experiencia suficiente en la actualidad como método para la valoración de rigidez arterial, pues carece de validación y del establecimiento real de su relación con la morfología de la onda de pulso central ³⁰².

En la figura 24 se exponen los diferentes métodos de valoración no invasiva de la RA.

	VOP	Ecografía arterial	RMN	PAS central aórtica	Alx
Facilidad de uso	++	+	+	+++	+++
Validación	++	++	+++	++	++
Libre de sesgo observador dependiente	++	+	+++	++	++
Evidencia de valor pronóstico	+++	++	+	+	++
Evaluación de la función endotelial	+	+++	+	+++	+++
Asequibilidad	+++	++	+	+++	+++

Figura 24: Comparación de los distintos métodos de evaluación de la RA.
Tomado de referencia ³⁰².

6.5.6. El método que se utiliza en la medida de la RA es la tonometría de aplanamiento, siendo el sistema SPHYGMOCOR (AtCor, Sydney, Australia)^{303,304,305} el más usado en el análisis computarizado de la onda de pulso arterial.

El sistema Sphygmocor Px proporciona presiones arteriales centrales y parámetros clave de la función cardíaca para la evaluación y gestión del riesgo cardiovascular y de las enfermedades cardiovasculares. Este sistema deriva la forma de onda de la presión arterial calibrada en la aorta ascendente de un registro transcutáneo de la forma de onda de presión arterial radial.

A partir de la forma de onda de la presión aórtica el sistema calcula una serie de índices de rigidez arterial³⁰⁶, interacción ventrículo–arterial y función cardíaca tales como:

- 1) Presión sistólica aórtica, que puede diferir en gran medida de la presión sistólica braquial.
- 2) Carga ventricular izquierda y estrés sistólico, parámetros clave que afectan al riesgo de hipertrofia ventricular izquierda.
- 3) Presión de perfusión diastólica e índice de reserva cardíaca, parámetros clave que afectan al riesgo de isquemia miocárdica.
- 4) Índice de aumento aórtico (Aix), una medida de la rigidez arterial sistémica.

En este caso los valores han sido tomados de una población de referencia con edades comprendidas entre los 18 y los 86 años^{307,308,309}.

Age	Population mean	Lower 5% Confidence Interval	Upper 5% Confidence Interval
20	-4.67	-23.27	16.87
30	3.03	-15.57	24.57
40	10.73	-7.87	32.27
50	18.43	-0.17	39.97
60	26.13	7.53	47.67
70	33.83	15.23	55.37
80	41.53	22.93	63.07

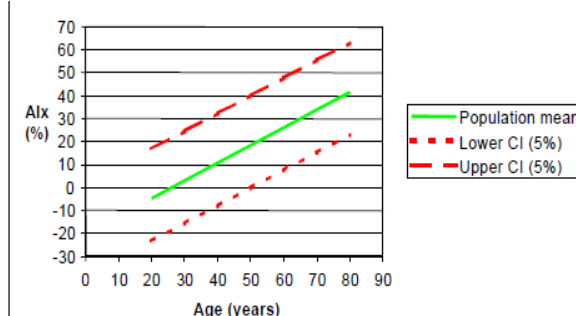


Figura 25: Relación edad y Aix, valores de referencia Sphygmocor Px.
Tomado de referencia ³⁰⁶.

- 5) PP central, una medida mejorada del riesgo de accidente vasculocerebral.
- 6) Duración de eyección e índice de viabilidad subendocárdica, parámetro clave para distinguir entre la disfunción sistólica y diastólica, y para la gestión de la eficacia de la terapia en la insuficiencia cardíaca congestiva.

La variante Sphygmocor Vx mide en forma no invasiva la velocidad (m/seg) de la onda de presión entre dos puntos del sistema arterial. La onda de presión viaja con mayor velocidad a través de un vaso más rígido, por tanto la VOP es una medida muy importante de la rigidez de ese segmento arterial.

Además lleva incorporado un electrocardiograma de 3 tomas. Este sistema se puede agregar al Sphygmocor Px a la hora de poder obtener mayor número de opciones que valoren conjuntamente parámetros de la DA, hablando en términos globales.

Antes de su uso, los operadores deben asegurarse que no hay condiciones que puedan inhabilitar la precisión de la medición de la presión arterial en la arteria radial²⁹⁹.

- La temperatura de la habitación debe estar en torno a los 21–23° C, el paciente debe evitar la ingesta de cafeína y fumar en las 2 horas antes de ser examinado, y tomar alcohol en las 10 horas previas.

- Debe descansar 5 minutos previamente al inicio de la exploración en decúbito supino.

- La presión en la arteria radial debe ser idéntica en ambos brazos, con la percepción del profesional examinador, y la PA por brazalete y esfigmomanómetro debe estar entre 10 mmHg sistólica previo al uso.

- La vasodilatación periférica como una reacción hiperémica causada por obstrucción arterial altera la transmisión de la onda braquial, por lo que al menos deben pasar 2 minutos desde el uso del brazalete del esfigmomanómetro antes de tomar mediciones de onda de presión radial. El sistema no es aplicable en casos de constricción generalizada o espasmo muscular localizado en arterias conductivas, como las vistas después de cirugía cardiopulmonar tipo bypass o fenómeno de Raynaud o frío intenso.

Posteriormente, con el paciente en decúbito supino, se inicia la exploración. A continuación se resume brevemente el proceso³¹⁰:

- 1) Dejar al paciente en reposo durante 5 minutos. Mientras el investigador aprovecha para introducir los datos del paciente en el ordenador siguiendo las instrucciones del manual.
- 2) Medir la presión arterial al paciente e introducir este valor en el ordenador siguiendo las instrucciones del manual.
- 3) Dejar al paciente en reposo durante 2 minutos.
- 4) Tomar la medida de onda de pulso: colocar al paciente sentado y con el brazo estirado encima de una mesa y con la palma de la mano hacia arriba en posición de dorsiflexión. Buscar en la muñeca del paciente el lugar con más pulso en la arteria radial. Colocar el tonómetro en ese lugar perpendicular a la piel (figura 26). Se puede tomar la presión arterial y la onda de pulso en el brazo derecho o izquierdo, pero ambas cosas se deben hacer usando el mismo brazo. El brazo a usar debe ser aquel con la presión diastólica en sedestación más alta.

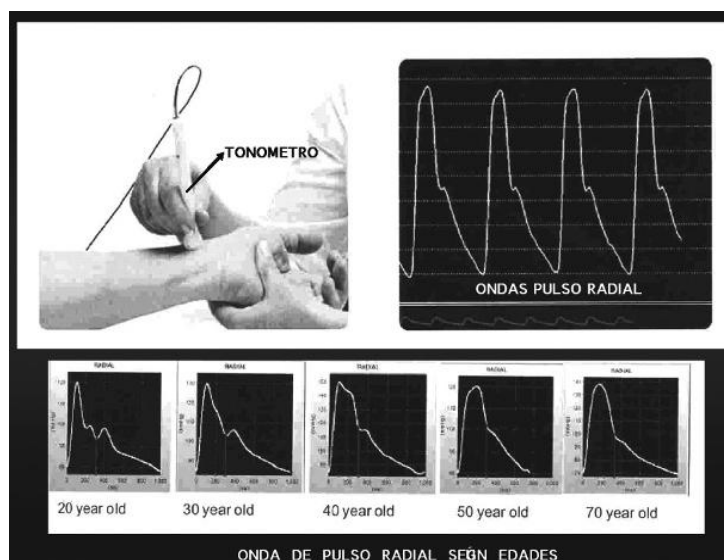


Figura 26: Esquema de cómo se realiza la tonometría radial, así como la onda de pulso radial en el monitor o pantalla de ordenador y cómo se modifica ésta con los años. Tomado de referencia ³⁰¹.

5) Observar las ondas que aparecen en la pantalla del ordenador y ajustar la presión del tonómetro a la muñeca hasta que se vean bien. Una vez que se consideren correctas, mantener el tonómetro en la muñeca como mínimo durante 12 segundos. Finalmente apretar *space* para que se graben los datos en el ordenador (figura 27).

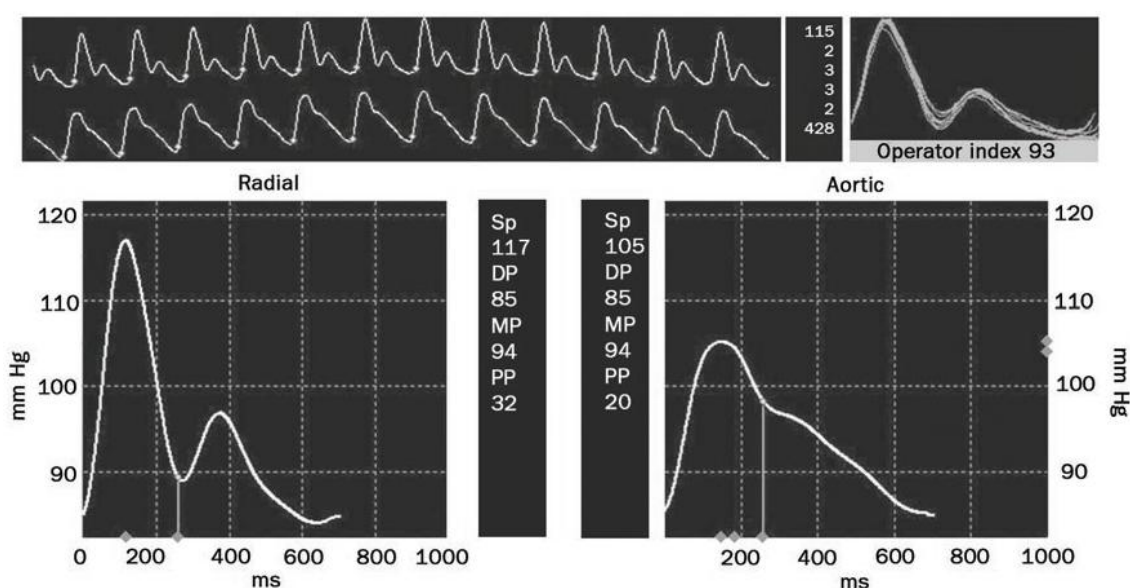


Figura 27: Tras realizar la técnica, el programa trata los datos y éstos aparecen en pantalla numéricamente y morfológicamente con dos ondas, la radial y la aórtica. Tomado de referencia ³⁰¹.

6) Ver el control de calidad para saber si se debe acepta o no esa medición.

El informe clínico del paciente incluye formas de onda aórtica central promediada, imagen paralela de la forma de onda de pulso periférico registrada y de la forma de onda de pulso aórtico central calculada en forma simultánea, medición de sístole y diástole e índices centrales derivados de la dinámica de la interacción ventrículo-vascular.

Según se desprende de los **resultados de dos estudios** presentados a la *American Heart Association*, esta medida de la tensión central es más eficiente para medir la presión sanguínea y evaluar los riesgos cardiovasculares que un sistema de medición mediante brazalete, al margen de que nos proporciona más parámetros a la hora de valorar la rigidez arterial.

- Por un lado el estudio *Conduit Artery Functional Endpoint* (CAFE) descubrió que en Sphygmocor se mostraron efectos en la presión sanguínea central que no se revelaban con un sistema de medición con brazalete en tratamientos con amlodipino/peridonpril y atenolol/diltiazem³¹¹.
- En el segundo estudio, se concluyó que la presión sistólica aórtica central medida con sistemas no invasivos constituye una predicción de la incidencia de enfermedades cardiovasculares, mientras que estas enfermedades no estaban relacionadas con la presión sistólica braquial.

En resumen, se trata de un sistema sencillo que nos proporciona un registro no invasivo a partir de un tonómetro de aplanamiento, situado en la arteria radial, de tal manera que la señal de onda que se capta se introduce en un ordenador, en el cual se obtienen las morfologías de las ondas radial y de aorta central (derivada de una función de transferencia de la onda radial).

6.6.– REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LA RA EN LAS DIFERENTES FORMAS DE ECV.

6.6.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

En un estudio de Laurent ²⁹⁴ queda demostrada la relación directa entre la rigidez aortica medida mediante parámetros de VOP y la mortalidad global y cardiovascular en pacientes hipertensos, de forma independiente a la presencia de otros FRCV clásicos como la edad, la diabetes y los antecedentes de enfermedad CV previa.

6.6.2. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Muchos son los mecanismos que pueden explicar la asociación entre VOP y los eventos coronarios pero fundamentalmente hay que tener en cuenta el hecho de que la rigidez arterial causa un retorno prematuro de las ondas reflejadas en la sístole tardía generando un aumento de la presión central y de la carga sobre el VI, favoreciendo la aparición de hipertrofia ventricular izquierda, un factor de riesgo bien conocido para la aparición de episodios coronarios. Además, el descenso de la PAD que se produce en este contexto reduce la perfusión coronaria, dando lugar a fenómenos de isquemia subendocárdica directa.

Boutouyrie et al³¹² demuestran que la rigidez arterial medida mediante VOP puede predecir el riesgo de enfermedad coronaria en una población de hipertensos esenciales sin enfermedad CV previa, más allá de la predicción obtenida por los FRCV clásicos.

6.6.3. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.

De nuevo Laurent et al ²⁹⁴ evaluaron el riesgo individual de aparición de ictus fatal en la población hipertensa. Para ello midieron la rigidez arterial mediante valores de VOP en el eje aórtico, observando una fuerte asociación con la muerte por ictus con un incremento del 72% del riesgo por cada 4 m/s de incremento en los valores de VOP. Así, la medida de la RA puede ayudar a la manteniendo su valor predictivo después de ajustarse por otros FRCV clásicos.

6.6.4. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

Pannier et al³¹³ evaluaron una cohorte de 305 pacientes en programa de hemodiálisis por un mínimo de 3 meses y libres de complicaciones CV de nueva aparición los 6 meses previos a la inclusión en los que se determinó la VOP a nivel del eje aorto-iliaco (carótida-femoral) y periférico (carótida-radial y femoral-tibial). Todas las medidas se realizaron la mañana previa a la sesión intermedia de hemodiálisis. La VOP aórtica se asoció de manera independiente a mortalidad CV, manteniendo su significación después de ajustarse por edad, tabaquismo, historia de enfermedad CV, diabetes, PAS y PP.

6.7.– INVESTIGACIÓN DE LA RA EN POBLACIÓN GENERAL Y EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.

6.7.1. ESTUDIOS EN POBLACIÓN GENERAL:

Un gran número de publicaciones y revisiones científicas ^{302,314–339} analizan las distintas condiciones fisiológicas y patológicas que pueden incrementar la rigidez arterial.

Entre las **condiciones fisiológicas** destacan, además de la edad, el bajo peso al nacer³¹⁴, el ciclo menstrual³¹⁵, la menopausia³¹⁶ o la ausencia de actividad física³¹⁷. Es importante también la historia familiar (influencia genética) de hipertensión³¹⁸, diabetes³¹⁹, infarto de miocardio³²⁰ o la existencia de polimorfismos genéticos que predispongan a un aumento de la rigidez arterial³²¹.

En cuanto a los **factores de riesgo CV**, los más importantes se resumen en la Tabla 10, teniendo también en cuenta la hiperhomocisteinemia³²² y el incremento de la PCR como FRCV emergentes.

Por otro lado, **distintas patologías**, de origen cardiovascular (la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad cerebrovascular) o no, se han asociado a un incremento de la rigidez arterial. Entre estas últimas se encuentran la insuficiencia renal crónica moderada ³¹³ y la enfermedad renal terminal, y otras en las que predomina un estado inflamatorio crónico, como son la artritis reumatoide³²³, las vasculitis sistémicas³²⁴ o el lupus eritematoso sistémico³²⁵.

Tabla 10: Relación entre RA aumentada y diversos FRCV en población general.

FRCV	EFFECTOS	ESTUDIO
EDAD ^{326,327}	Aumenta PAS y PA diferencial (PP)	– Aumento lineal con la edad de la PP y AP central. – En menores de 50 años, mayor aumento de Aix. – En mayores de 50 años, mayor aumento de VOP.
SEXO FEMENINO ^{315,328}	Menor altura Estrógenos	– Mayor aumento de PSA central – Aumento de Aix.
TABACO ^{329,330,331}	Disfunción endotelial Vasoconstricción	– Aumento Aix y VOP, independientemente de edad, sexo y raza.
ALCOHOL ³³²	Relación en forma de “U”	– Aumento de Aix.
OBESIDAD ^{333,334}	Disfunción endotelial Adiposidad central	– Aumento de Aix y VOP, independientemente de valor de PAS, edad y raza.
HTA ³³⁵	Aumento PAS	– Aumento Aix y VOP
DM I y II ^{336,337}	Disfunción endotelial	– Aumento Aix y VOP
COL. TOTAL Y cLDL ^{338,339}	Aumento PAS	– Aumento de Aix. – Estatinas: disminuyen VOP en un periodo de 2 años.

Además, la rigidez arterial se considera un **factor predictor independiente**:

- para la mortalidad por todas las causas y mortalidad de causa CV,
- de eventos coronarios fatales y no fatales,
- de ictus en pacientes con hipertensión esencial mal controlada²⁹⁹,
- en pacientes diabéticos tipo II³⁴⁰,
- en pacientes con enfermedad renal terminal,
- de eventos CV en pacientes que se van a someter a una coronariografía percutánea,
- en pacientes ancianos³⁴¹ y
- en población general ^{342, 343}.

Este valor predictor queda demostrado tras ajustar los FRCV clásicos, incluyendo la PP braquial, y la escala de Framingham, lo que sugiere que la rigidez arterial añade importancia a la combinación de los distintos factores de riesgo CV ³¹².

De esta manera, podemos decir que la PP y el Alx, determinadas no invasivamente, son manifestaciones de rigidez arterial por el aumento de las ondas reflejas, siendo importantes marcadores de riesgo independientes para el desarrollo de eventos CV.

6.7.2. ESTUDIOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH:

Como se ha comentado anteriormente, múltiples estudios ponen de manifiesto la relación entre la infección por VIH y la ECVA. Así, la aterosclerosis acelerada en estos pacientes se ha asociado tanto a FRCV clásicos, sobre todo tabaquismo y dislipemia, como a factores derivados de la infección por el VIH, como son:

- El propio efecto del VIH sobre el endotelio.
- El TARGA: alteraciones metabólicas y de la distribución de la grasa corporal.
- El envejecimiento en relación al aumento de supervivencia.
- La presencia de coinfección con VHC/B.

A continuación se mencionan los factores y/o parámetros relacionados con un aumento de la RA en estos pacientes.

–“AGEING”:

Desde la introducción del TARGA a partir de 1996 se ha ido produciendo un claro aumento en la supervivencia de los pacientes con infección por VIH³⁴⁴, apareciendo problemas que antes no se observaban en éstos, principalmente aquellos relacionados con la aterosclerosis precoz y, con ello, con el aumento del riesgo CV.

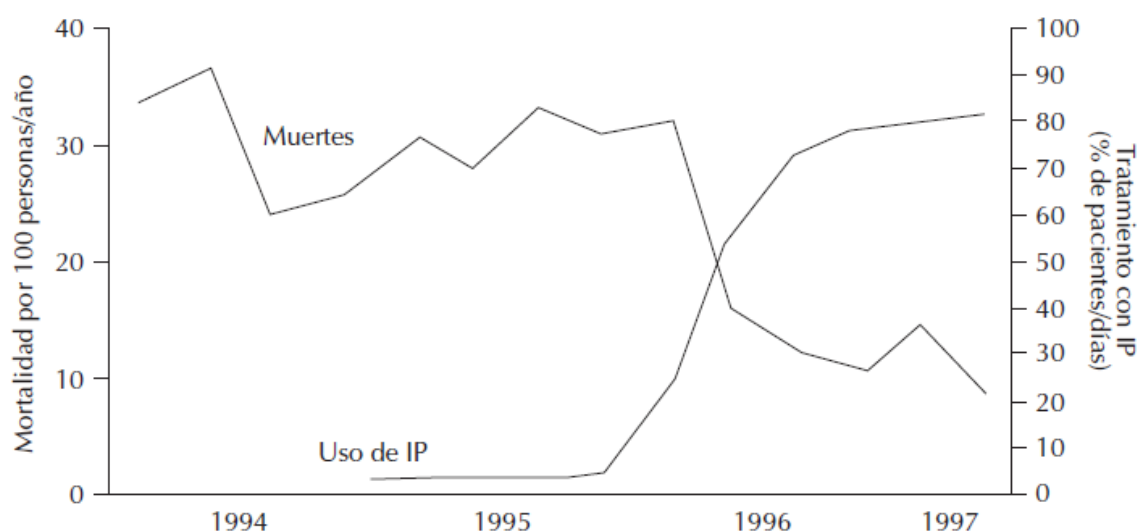


Figura 28: Evolución de las tasas de mortalidad y uso de terapia antirretroviral de gran actividad incluyendo un inhibidor de proteasa (IP) en pacientes portadores de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con $CD4 < 100/mm^3$. Tomada de referencia ³⁴⁴.

-TARGA:

Lekakis et al³⁴⁵, en un estudio casos-control, demuestran que los pacientes con infección por VIH presentan un incremento mayor de la VOP con respecto a los controles, pero más baja que aquellos que son hipertensos (8.1 ± 1.4 m/s vs. 6.7 ± 1.1 m/s vs. 9.0 ± 1.0 m/s, $P = 0.003$ and 0.01 , respectively). Sin embargo, los pacientes que se encontraban en TARGA tenían similar VOP a los pacientes controles con HTA (8.4 ± 1.4 vs. 9.0 ± 1.0 m/s $P = 0.25$). La VOP fue mayor en los pacientes en TARGA que en los naïve (8.4 ± 1.4 m/s vs. 7.5 ± 1.3 m/s, $P = 0.03$).

- Además se evidenció que los siguientes factores estuvieron relacionados con una peor velocidad de onda de pulso en pacientes con VIH: edad, presión sanguínea, niveles de colesterol y triglicéridos, uso y duración de la TARV y tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN).

- Tras ajustar por edad y sexo, se asociaron de manera independiente con peor VOP la presencia de mayor duración infección por VIH, mayor carga viral del VIH, $CD4 < 200 \text{ c/mm}^3$ (al menos 6 meses), HTA y a mayores niveles de colesterol y triglicéridos, continuando significativos en el análisis multivariante:
 - la duración TARGA ($p = 0,04$),
 - niveles de colesterol ($p = 0,04$),
 - la presión sanguínea ($p < 0,01$).

En cuanto a la **relación de los distintos grupos farmacológicos** incluidos en el TARGA, como se ha mencionado, se ha encontrado mayor incremento de la RA en aquellos pacientes que seguían régimen con análogos de nucleósidos e IP. Así quedó demostrado por Van Vonderen et al³⁴⁶ en un estudio en el que 37 pacientes naïve fueron randomizados para seguir tratamiento antirretroviral con LPV/r más (ZDV/3TC) ($n = 19$) or LPV/r plus Nevirapine (NVP) ($n = 18$), midiendo distintos parámetros a los 3, 12 y 24 meses tras el inicio del TARGA.

- La medición del **GIMc** mostró un aumento progresivo de éste tras el inicio de la terapia antirretroviral. A los 24 meses, el incremento medio estimado fue de 0,06mm ($p < 0,001$) en el grupo con ITIN y de 0,04mm ($p = 0,01$) en el grupo sin ITIN. Estos aumentos producen una tasa de incremento del grosor superior a la calculada para personas sin VIH, que es de 0,01mm por año.
- También se midieron algunos indicadores de rigidez arterial en las arterias carótida, femoral y braquial. A nivel de la arteria femoral, se observaron disminuciones significativas de la elasticidad en ambos regímenes antirretrovirales, aunque los pacientes del grupo con ITIN experimentaron una disminución de la elasticidad mayor.

De hecho, fue en el grupo con análogos de nucleósido donde los investigadores hallaron más factores de riesgo cardiovascular relacionados con el tratamiento, como resistencia a la insulina, acumulación de grasa abdominal (lipohipertrofia) o pérdida de grasa de las extremidades (lipoatrofia).

En otro estudio similar, Baker³⁴⁷ objetiva un menor aumento del GIMc al comparar los ITIANN con los IPs (+0.009 VS +0.016 mm; $p < 0,05$).

Sevastianova et al³⁴⁸ analizaron el impacto del TARGA en pacientes con y sin lipodistrofia con respecto a los distintos parámetros de rigidez arterial. No existieron diferencias en el grupo de pacientes con lipodistrofia (N=42) frente a los que no tenían lipodistrofia (N=17) en los valores de PAS y Aix (HR). No obstante, el Aix se relacionó de forma significativa con la edad ($p=0,003$), la duración del TARGA ($p=0,020$) así como con el tiempo de tratamiento con IPs ($p=0,030$). El tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH, la severidad de la inmunodeficiencia o la presencia de lipodistrofia no se asociaron con el Aix. En el análisis multivariante la duración del TARGA ($p=0,046$), el tiempo acumulado de tratamiento con ITIAN ($p=0,032$) y con IPs ($p=0,011$) fueron factores predictores independientes para tener un mayor Aix.

-CD4.

Además de los FRCV clásicos, existen varios estudios en los que se relaciona un recuento bajo de CD 4 con mayor prevalencia de ECVA. Kaplan et al³⁴⁹ encontraron que un recuento de **CD4 < 350** céls/mm³ es factor de riesgo crucial para desarrollar aterosclerosis carotídea subclínica, sin embargo no encontraron asociación estadísticamente significativa entre la carga viral y la

presencia de enfermedad definitoria de SIDA. En otro estudio reciente³⁵⁰ un recuento de CD4 <350 céls/mm³ también se asoció con una mayor incidencia eventos CV (OR 1.58, IC 95% 1.09–2.30), comparado con aquellos con un recuento > 500 , sugiriendo un riesgo atribuible de un 20%. En el análisis multivariado se asociaron a una mayor frecuencia de eventos CV, los FRCV clásicos y un último recuento de CD4 <500 , pero no el tiempo acumulado de TAR, independientemente del grupo farmacológico.

Por otro lado, también es importante tener en cuenta el valor **nadir** de CD4 a la hora de iniciar el TAR³⁵¹ (figura 29) ya que se ha observado que valores nadir por debajo de 350 se asocian de manera independiente con un incremento de 0,41 m/s en la **VOP** (IC95% 0.03–0.79, $P = 0.03$), así como con un incremento del Aix (IC 95% 2.6–11.9, $P = 0.003$). Así, el inicio precoz del TARGA reduciría la presencia de una mayor rigidez arterial en los pacientes con infección por VIH.

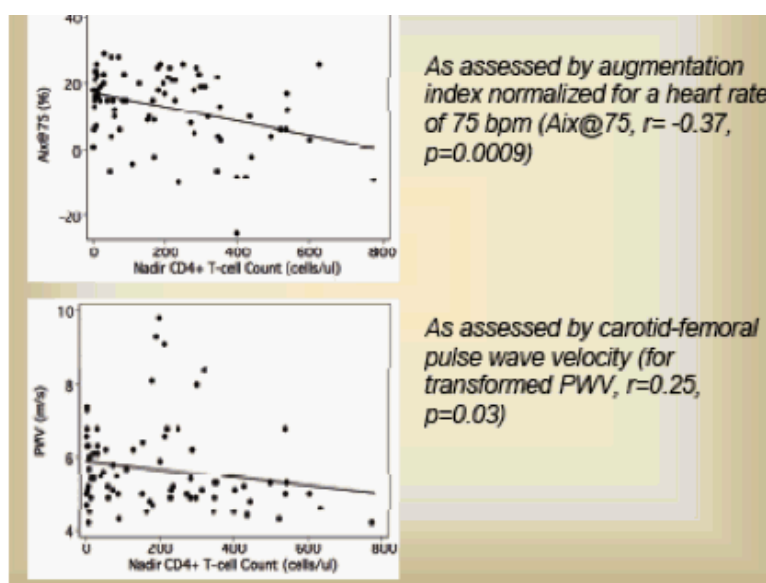


Figura 29: Correlación entre el valor nadir de CD4 y la medida de la RA mediante el Aix (arriba) y la VOP (abajo). Tomada de referencia ³⁵⁰.

-MARCADORES DE ACTIVACIÓN INMUNE.

La infección por el VIH, especialmente cuando existe inmunodeficiencia, se relaciona con un mayor aumento de la rigidez arterial. En estos pacientes se ha encontrado con mayor frecuencia linfocitos, sobre todo CD8+ más que CD4+, con marcadores de senescencia (CD 28-, CD 57+), siendo así resistentes a la apoptosis pudiendo secretar otros mediadores inflamatorios.

Kaplan ²⁴⁶ encontró en mujeres infectadas por el VIH asociación entre un mayor número de células T activadas (CD4+CD38+HLA-DR+) y una menor distensibilidad arterial medida mediante el **GIMc** (OR=2.00, IC 95%=3.86,-0.14, p=0.04) (figuras 30 y 31)³⁵².

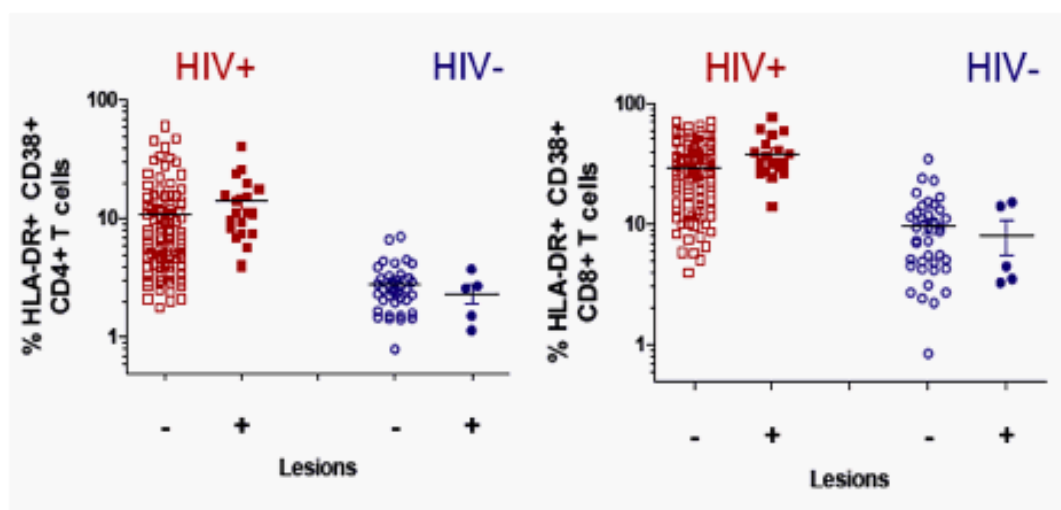


Figura 30: Diferencias en RA en pacientes VIH+/- . Menor RA (GIMc) cuanto mayores son las cifras de CD4 (izquierda) y CD8 (derecha) activados. Tomada de referencia ³⁵¹.

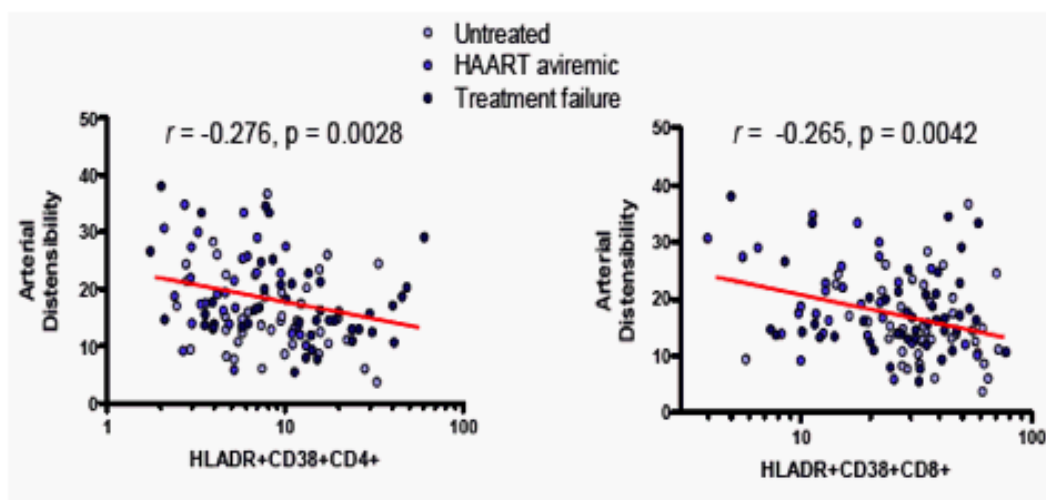


Figura 31: Menor RA cuanto mayores son las cifras de CD4 (izquierda) y CD8 (derecha) senescentes. Tomada de referencia ³⁵¹.

En estas mujeres se observó también mayor número de células con marcadores de senescencia (CD 28–, CD 57+) (figura 32), lo que sugiere que estas poblaciones proinflamatorias de células T puedan producir alteraciones funcionales o cambios estructurales en la pared vascular en pacientes con infección por VIH.

Carotid distensibility	95% confidence limits			P-value
	β	Lower	Upper	
CD4+CD38+HLA-DR+ T-cells	-1.9	-3.2	-0.6	<0.01
CD8+CD38+HLA-DR+ T-cells	-1.6	-2.9	-0.2	0.02
CD4+CD28-CD57+ T-cells	-1.6	-2.9	-0.3	0.01
CD8+CD28-CD57+ T-cells	-1.7	-3.1	-0.4	0.01

Figura 32: Asociación entre la activación y senescencia de las células T y la presencia de RA medida mediante el GIMc tras ajustar las variables relacionadas con el VIH y los distintos FRCV. Tomada de referencia ³⁵¹.

–MARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.

La activación del endotelio vascular se considera una de las etapas iniciales del desarrollo de enfermedades cardiovasculares y, en personas con VIH no tratado, se observan valores incrementados de marcadores de función endotelial. En el estudio de Van Vonderen ³⁴⁶ se evidenció una disminución significativa de los niveles de algunos marcadores de activación endotelial asociada al empleo de antirretrovirales, independientemente del grupo de tratamiento al que pertenecieran. Entre estos marcadores se encontraban diferentes moléculas de adhesión (sVCAM-1, sICAM-2) y factores de coagulación (factor de von Willebrand). Los autores destacaron la mejoría a nivel endotelial frente al aumento de la rigidez y el grosor arterial.

–CARGA VIRAL.

El papel del VIH en el riesgo cardiovascular se ha puesto de manifiesto en los estudios de interrupción de tratamiento, fundamentalmente en el estudio SMART ²⁵, en el que se demostró una mayor mortalidad cardiovascular en el grupo que interrumpía el TARGA. La mejoría de la función endotelial tras el inicio del TARGA se ha correlacionado con el descenso de la carga viral del VIH. En un estudio de seguimiento a los 2 años tras el inicio del TARGA ³⁴⁷, se objetivó un mayor **GIMc** en aquellos pacientes con CV detectable (GIMc al inicio TAR-0,010mm/2 años-0,014 mm; $p \leq 0,05$). Así, la supresión viral mantenida debería ser el objetivo deseable para prevenir episodios cardiovasculares en los pacientes infectados por el VIH.

II. – HIPÓTESIS.

II.- HIPÓTESIS:

Los pacientes con infección por VIH con peor control de la enfermedad, tanto inmunológico ($CD4 < 350$ céls/ml) como replicativo (CV por encima de 50 cop/ml), presentan menor distensibilidad arterial.

El análisis de los factores que se asocian a rigidez arterial, medida a través del Aix, puede ser de utilidad para detectar ECVs en pacientes con infección por VIH. Ésto, junto con el estudio de biomarcadores de inflamación y daño vascular, puede ayudar a mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular en estos pacientes.

III.– OBJETIVOS.

III.– OBJETIVOS:

1. Describir la distensibilidad arterial, analizada mediante el índice de aumento de la onda de pulso, en una cohorte de pacientes con infección por VIH.
2. Analizar la relación entre la rigidez arterial y los factores de riesgo cardiovascular tradicionales en nuestra cohorte de pacientes con infección por VIH.
3. Evaluar la influencia de los factores relacionados con la infección por VIH, así como el posible efecto del tratamiento antirretroviral.
4. Estudiar la relación entre rigidez arterial y la presencia de diversos biomarcadores séricos relacionados con el proceso arterioesclerótico en pacientes VIH.
5. Estudiar la capacidad diagnóstica del modelo Framingham y SCORE en esta población, tomando como referencia la medición del Aix.

IV.– MATERIAL Y MÉTODOS.

IV.- MATERIAL Y MÉTODOS:

1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio transversal descriptivo – retrospectivo de una serie de casos de pacientes diagnosticados de infección por VIH.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO:

La muestra está compuesta por 210 pacientes con infección VIH documentada, vistos en las consultas de Hospital de Día de Hospitales Infecciosas del Hospital Clínico San Carlos.

3. PERIODO DEL ESTUDIO:

15 meses: inicio en Octubre 2010 y finalización en Diciembre de 2011.

4. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

206 pacientes diagnosticados de infección por el VIH.

5. SELECCIÓN DE PACIENTES:

*Criterios de inclusión: se incluirán pacientes con infección por VIH documentada, distribuidos en:

- pacientes naïve con carga viral >1000 U/mL.
- pacientes que han recibido TAR durante al menos un año.

*Criterios de exclusión: enfermedad macrovascular conocida, antecedentes de ictus, infarto de miocardio, enfermedad renovascular de origen aterosclerótico, claudicación intermitente.

Se seleccionó a los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión, de manera consecutiva y que quisieran participar en el estudio durante el periodo del mismo, tras la firma del consentimiento informado.

6. VARIABLES DEL ESTUDIO:

6.1. VARIABLE DEPENDIENTE:

En población general, el Aix es un parámetro obtenido a través del análisis de la morfología de la onda del pulso, que se utiliza como marcador subrogado de rigidez arterial^{353,354} siendo ésta precursor de ECV prematura.

En pacientes con infección por VIH la mayoría de estudios de rigidez arterial se centran en la detección precoz de aterosclerosis subclínica medida fundamentalmente a través del GIM c^{261, 346,355} o bien mediante la VOP^{345,351}.

Con respecto al Aix existen muy pocos datos en la literatura en los pacientes con infección por VIH. Dado que en población general el valor del mismo se ajusta en función de valores de referencia³⁰⁷⁻³⁰⁹ para un paciente con igual edad, sexo y peso, los resultados son muy individualizados, con lo que se dificulta la comparación de los mismos en muestras de pacientes. Por ello, no existen datos acerca de la presencia de un valor que pudiera considerarse de riesgo o patológico en determinados pacientes con FRCV y, por tanto, tampoco de las posibles implicaciones clínicas y pronósticas, pudiendo ser un parámetro de utilidad en la prevención de eventos cardiovasculares.

En este sentido, se quiso estudiar el grupo de pacientes de nuestra muestra que presentaban un valor de Augmentation Index (Aix) por encima de 2 desviaciones estándar de lo considerado normal en población general, ajustando por edad y sexo, denominándose a esta variable presión de pulso elevada (PP ELEVADA); por tanto, se consideró que los pacientes que cumplían dichas características presentaban rigidez arterial aumentada (RAA).

De esta manera, el objetivo fue analizar la relación existente entre la presencia de RAA y otros FRCV, así como con determinados biomarcadores séricos, con otras características propias de la infección por VIH y el TAR, además de poder comparar los resultados con otras escalas de medición del RCV.

La medición de la rigidez arterial se realizó através de un tonómetro de aplanamiento, en este caso, el sistema utilizado fue el **Sphygmocor** ³⁰⁶, considerándose en la mayor parte del mundo el método gold estándar para la evaluación no invasiva del sistema cardiovascular focalizado en la presión arterial central, mediciones de rigidez arterial, función autonómica y velocidad de onda de pulso.

Antes de su uso se siguieron las recomendaciones propuestas por la Sociedad Europea de Cardiología ²⁹⁹: la temperatura de la habitación debe estar en torno a los 21–23° C, el paciente debe evitar la ingesta de cafeína y fumar en las 2 horas antes de ser examinado, debiendo descansar 5 minutos previamente al inicio de la exploración. La presión en la arteria radial debe ser idéntica en ambos brazos, con la percepción del profesional examinador, y la PA por brazalete y esfigmomanómetro debe estar entre 10 mmHg sistólica previo al uso. Posteriormente, con el paciente en decúbito supino, se inicia la exploración. El SphygmoCor toma una instantánea de 10 segundos de la onda de pulso de la arteria radial en la muñeca, cuya tecnología se sustenta en un algoritmo que derivando a partir del registro transcutáneo de la forma de la onda de presión arterial radial, la forma de la onda de la presión arterial calibrada en la aorta ascendente. De esta manera, muestra mediciones cardiovasculares críticas de rigidez arterial, interacción ventrículo–arterial y función cardíaca, tales como la PAS, la PP central y el Aix ajustado a la FC, entre otros.

Después se emite el **informe detallado** del paciente que incluye:

- Imagen paralela de la forma de onda de pulso periférico registrada y de la forma de onda de pulso aórtico central calculada en forma simultánea.
- Imagen comparada de la forma de onda de pulso periférica registrada promediada y de la forma de onda de pulso aórtico derivada promediada.
- Medición de sístole y diástole.
- Índices centrales derivados de la dinámica de la interacción ventriculovascular.
- Parámetros de Control de la Calidad: 3 parámetros centrales clave que incluyen el indicador de la rigidez arterial, con gráficos que representan las pautas normales.

A continuación se muestran varios ejemplos (figuras 32 y 33)³⁰⁶:

Gráficas PP normal VS elevada □ (Aix > 2 DE de lo considerado normal para igual edad, sexo e IMC)

V 33 a. 188 cm. 83 kg. IMC 23. TA 117/66

V 61 a. 163 cm. 80 Kg. IMC 30. TA 172/99

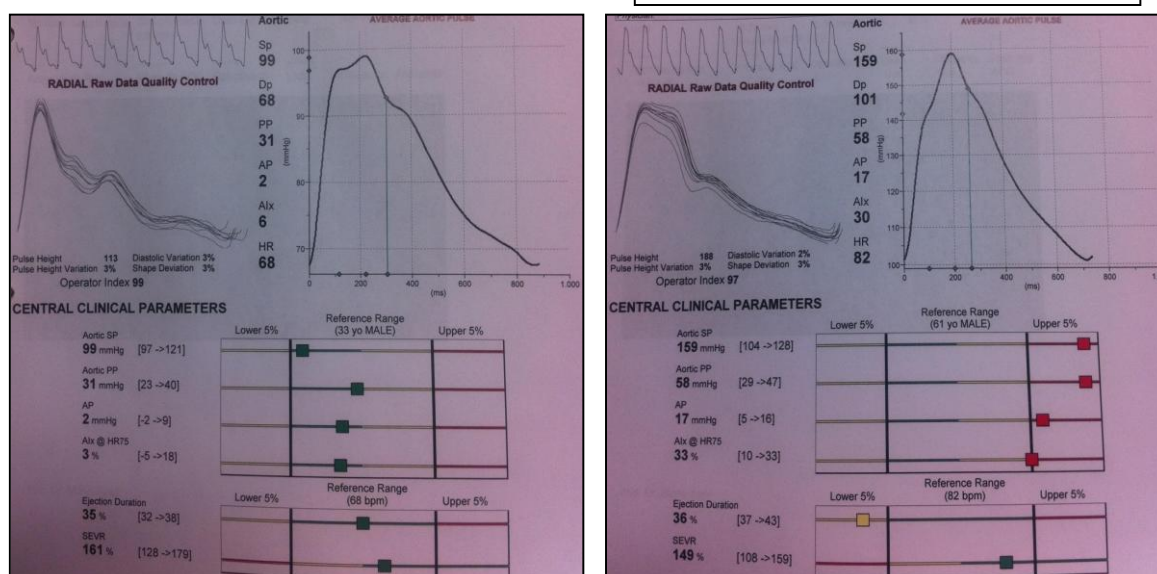


Figura 32: Gráficas de PP normal VS elevada (Aix por encima de 2 DE de lo considerado normal para igual edad, sexo y peso). V: varón; cm: centímetros, IMC: índice de masa corporal; TA: tensión arterial medida en mmHg.

En la gráfica de la izquierda podemos observar un ejemplo de morfología de la onda de pulso normal en un varón joven con un IMC normal, no hipertenso, estando todos los parámetros de RA (PAS, PP aórtica, AP y Aix) dentro del rango de la normalidad (cuadraditos de color verde). Sin embargo, a la derecha tenemos un ejemplo de incremento de RA en un varón de 66 años, obeso e hipertenso (parámetros de RA elevados = cuadraditos de color rojo).

En la figura 33, se exponen dos ejemplos, en los que para igual edad e IMC, se observan diferencias en cuanto al sexo y valores de PAS: mujer con RA aumentada (izquierda) y normal en el varón (derecha), siendo los valores de la PAS (120 y 95 mmHg, respectivamente).

Para igual edad e IMC... distinta PP... elevada en mujer y normal en varón

M 49 a. 166 cm 57 Kg. IMC 21,4. TA 130/70

V 49 a. 168 cm 60 Kg. IMC 21,6. TA 104/71

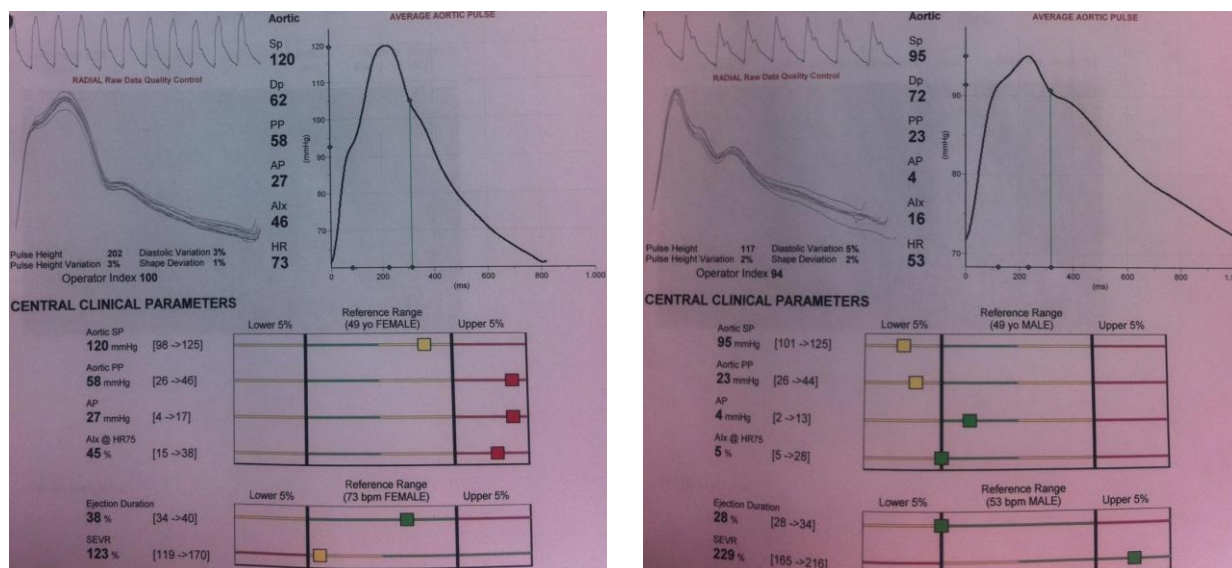


Figura 33: Gráficas de PP elevada VS normal para una mujer y un hombre de igual edad e IMC. M: mujer; V: varón; cm: centímetros, IMC: índice de masa corporal; TA: tensión arterial medida en mmHg.

6.2. VARIABLES INDEPENDIENTES:

Se recogieron y completaron de forma sistemática en la consulta médica y de enfermería.

6.2.1. Datos personales:

- Sexo: varón 0, mujer 1.
- Edad: años.
- Fecha diagnóstico de la infección VIH (día/mes/año).

6.2.2. Valores antropométricos:

- Peso: kilogramos (Kg).
- Talla: centímetros (cm) / metros (m).
- Índice de masa corporal (IMC Kg/m²): peso (Kg) / talla (m) al cuadrado.
- Obesidad: según la escala de la OMS → tres grupos dependiendo del valor del IMC medido en Kg/m²: Normal de 18.50 a 24.99, sobrepeso de 25 a 29.99 y obesidad mayor o igual a 30 (ANEXO 3).
- Lipodistrofia: 0 No, 1 Sí (1 atrofia, 2 hipertrofia y 3 mixta).

Escala de valoración de la severidad de la lipodistrofia LSGS (*Lipodystrophy Severity Grading Scale*) de la cohorte *HOPS* (ANEXO 4).

Se examinó con especial cuidado la cara y las piernas de los pacientes (lugares con potencial pérdida de grasa), la región dorso-cervical y el abdomen (lugares con potencial acumulación de grasa). La concordancia entre el explorador y el paciente sobre la misma localización como al menos “cambios moderados” se consideró diagnóstico de lipodistrofia, término que engloba cualquiera de los dos siguientes:

- * Lipoatrofia: solo se detectó pérdida de grasa, con una puntuación de al menos 4 (0–24).
- * Lipoacumulación: solo se encontró acúmulo; con una puntuación de al menos 4 (0–18).

6.2.3. Datos clínicos:

- Tensión arterial: mm Hg, definiendo como hipertensión arterial el sobrepasar la cifra de 140 mm Hg de sistólica o 90 de diastólica.
- Presencia o no de criterios de Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): 0 No, 1 Si.
- Antecedentes:
 - Tabaco, alcohol.
 - Hipertensión arterial ($> 140/90$ mmHg)..
 - Dislipemia: cualquiera o varias combinaciones de colesterol total >200 mg/dl, c-LDL >100 mg/dl y/o TG >150 mg/dl.
 - Diabetes mellitus (criterios American Diabetes Association – ANEXO 5), especificando el tipo: 1 o 2.
 - Síndrome metabólico (criterios ATP III – ANEXO 6).
 - Hepatopatía: no-sí, y tipo (1VHC, 2 VHB, 3 Alcohólica y 4 otras).
 - Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica.
- Cálculo del riesgo CV:
 - Modelo SCORE: recomendaciones establecidas para el cálculo del RCV en población española¹⁶¹.
 - * RCV bajo cuando fue $<5\%$.
 - * RCV alto cuando el RCV estimado fue $\geq 5\%$.
 - Modelo de Framingham:
 - * RCV bajo cuando fue $<10\%$.
 - * RCV $\geq 10\%$ como riesgo intermedio, categoría que no contempla el modelo SCORE.
 - * RCV elevado a partir del 20%.

Dado que en las guías ATP III esta categoría de riesgo intermedio ya implica objetivos terapéuticos más exigentes a los de la población general en cuanto al control de los lípidos, de cara a comparar los modelos Framingham y SCORE precisábamos definir únicamente dos categorías de RCV para cada modelo. Así, en nuestro estudio consideramos para el modelo de Framingham RCV alto a los RCV alto: riesgo estimado $\geq 10\%$.

6.2.4. Datos analíticos:

Las determinaciones de laboratorio se obtuvieron a partir de la extracción de sangre de cada sujeto tras una noche de ayuno en la mañana del estudio. Se obtuvieron 20 mL de sangre de una vena antecubital. Las muestras de sangre se recogieron en tubos EDTA y se centrifugaron inmediatamente a temperatura ambiente. Una parte alícuota del suero se congeló a continuación a -70°C para su conservación.

- **Perfil glucémico:** glucemia basal, hemoglobina glicosilada insulina, y cálculo del índice de resistencia insulínica HOMA (*homeostasis model assessment*) mediante la fórmula: $\text{insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa } (\text{mg/dL}) / 22,5$.
 - La glucosa plasmática se determinó por un método glucosa-hexoquinasa, mediante un autoanalizador (Olympus Diagnostics AU2700®).
 - Para la insulina se empleó una técnica de quimioluminiscencia (IMMULITE 2000®, Siemens Diagnostics).
 - La hemoglobina glicosilada se determinó mediante cromatografía de intercambio iónico (HPLC, sistema TOSOHG8®).

- **Perfil lipídico:** colesterol total, cHDL, cLDL, triglicéridos, apolipoproteínas (Apo) A1 y B100 y lipoproteína(a).
 - EL colesterol total, el cHDL y los triglicéridos fueron determinados por el método CHOD-PAP inmunoinhibición colorimétrica, Olympus System Reagent AU5400®).
 - El cLDL fue calculado por el método Friedewald, salvo en pacientes con niveles de colesterol por encima de 400 mg/dL ($cLDL = \text{Colesterol total} - [\text{Triglicéridos}/5] + cHDL$).
 - La ApoA1, ApoB y cHDL fueron determinados por nefelometría (sistema VISTA®, Siemens Diagnostics).

- **Perfil inmunológico:** carga viral del VIH, recuento total de linfocitos CD4 y valor nadir (total y porcentaje), serología para virus de la hepatitis B y C.
 - El recuento de linfocitos CD4+ se realizó por citometría de flujo estándar, valor total y porcentaje; también de CD8, con el cálculo del cociente CD4/CD8.
 - Se definió la variable recuperación inmune como la diferencia entre la cifra más actual de linfocitos CD 4 y el valor nadir de los mismos.
 - La carga viral de VIH-1 se estableció por reacción en cadena de la polimerasa, con un límite inferior de 20 copias/mL.
 - La infección por VHB y VHC se diagnosticó mediante serología positiva para dichos virus por enzima-inmunoensayo.

- **Biomarcadores séricos:** PCR ultrasensible, NT-proBNP, cistatina C, creatinina, microalbuminuria, creatin kinasa-MB, homocisteína, fibrinógeno, dímeros-D, interleukina-6, Lp-PLA2.

- La PCR fue determinada por nefelometría (sistema VISTA®, Siemens Diagnostics).
 - Para la interleukina-6 y la homocisteína se empleó una técnica de quimioluminiscencia (IMMULITE 2000®, Siemens Diagnostics).
 - Los Dímeros-D y los tiempos de coagulación se determinaron por turbidimetría (sistema ACL-TOP®), y los de fibrinógeno a través del método dPT (derivado del Tiempo de Protrombina).
 - Para la creatin kinasa-MB y el NT-proBNP se utilizó la técnica de inmunoensayo LOCI (sistema VISTA®, Siemens Diagnostics).
 - La Lp-PLA2 se determinó mediante inmunoensayo turbidimétrico (Lp-PLA2 control kit y diaDexus PLACTM Test Reagent Kit®).
- **Perfil renal:**
 - Para la **creatinina** se utilizó la técnica de Jaffé cinético (picrato en medio alcalino, sistema Olympus Diagnostics AU2700®), y la cistatina C se determinó mediante nefelometría (sistema BN-Prospect®, Siemens Diagnostics).
 - Para la detección de **albuminuria** se utilizó el cociente albúmina/creatinina en orina; para ello se recogió una muestra de orina de cada sujeto, determinándose la albúmina y la creatinina en orina mediante turbidimetría (sistema Olympus Diagnostics AU2700®).
 - **Filtrado glomerular** estimado (eGFR), se calculó a través de las fórmulas MDRD ^{128,129} y EPI ^{130,131}, ml/min, definiendo la presencia de nefropatía como la estimación de un filtrado glomerular menor de 60 ml/min.

- **Deterioro renal incipiente (DRI):** tras los resultados descritos recientemente en un estudio de este grupo ¹⁴³, en el cual se pone de manifiesto que el deterioro renal incipiente es un factor predictor independiente de ECVs medida mediante IMTc, se definió la variable deterioro renal incipiente como la presencia de una estimación de la tasa de filtrado glomerular (eGFR) < 90 ml/min, deterioro > 3% anual en un periodo de 3 años y cociente malb/cre orina > 5 mg/g (mediana),

6.2.5. Tratamiento:

- Fármacos antihipertensivos: 0 no, 1 sí.
- Tratamiento para la diabetes: 0 Dieta, 1 Antidiabéticos orales (ADO), 2 ADO e Insulina y 3 Insulina sólo.
- Hipolipemiantes: 0 dieta, 1 estatina, 2 fibratos y 3 estatinas y fibratos.
- Otros: 1 Aspirina, 2 Sintrom.
- Antirretrovirales (tiempo acumulado de cada grupo de fármacos y el régimen terapéutico actual): 0 no, 1 sí □ Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos (ITIAN) y no análogos (ITINAN) de los nucleósidos e inhibidores de la proteasa, así como su tiempo de acumulación desde el inicio del tratamiento.

7. TÉCNICA DE RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN.

Revisión de historias clínicas y archivo informático del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, utilizando los programas “Intranet”, “Clínica” y “Modulab”.

8. CONSIDERACIONES DEL ESTUDIO:

- **Protección de datos:** en las bases de datos no se incluyó información que pudiese identificar directa o indirectamente a los participantes en el estudio, garantizando que no podrían ser utilizadas para otro fin que el señalado en el apartado de objetivos específicos.
- **Consentimiento informado (ANEXO 7):** se entregó a todos los pacientes la hoja de consentimiento informado previamente a la realización de la entrevista y obtención de los datos del estudio, respetando las normas de la declaración de Helsinki. En ella se explicaron los objetivos y procedimientos del estudio y se aseguró la confidencialidad de los datos. Se recogió convenientemente firmada. En caso contrario los pacientes no fueron incluidos en el estudio.
- **Permisos y autorizaciones:** se solicitó la autorización del Comité de Ética y del Comité de Investigación, que aprobó el protocolo del estudio.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

9.1.– AIX COMO VARIABLE CONTINUA:

Se estudió la relación lineal con otras variables continuas mediante el coeficiente de correlación de Rho de Sperman, al no cumplir la muestra los criterios de normalidad.

9.2.– ANÁLISIS DESCRIPTIVO GENERAL DE LA MUESTRA:

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE) e intervalo de confianza al 95%, si las variables siguieran una distribución normal. Las variables que muestran una distribución asimétrica se presentan con mediana y rango intercuartílico (P25–P75).

9.3.– ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO: PRESENCIA DE RIGIDEZ ARTERIAL AUMENTADA.

Las comparaciones de medias se realizaron mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene, si las variables siguieran una distribución normal entre los grupos a comparar; para las variables asimétricas se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann–Whitney.

Para las comparaciones de más de dos grupos se aplicó el test de la varianza (ANOVA). El estudio de la normalidad se realizó mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov–Smirnov. Para todas las pruebas se ha aceptado un valor de significación del 5%.

La asociación entre variables cualitativas se ha realizado con el test de Ji-cuadrado o prueba exacta de FISHER, en el caso en que más de un 25% de los casos esperados fueran menores de 5. Se realizó un análisis estratificado para controlar el efecto de los factores de confusión y evaluar la presencia de interacciones. Se calcularon tanto las OR crudas como las ajustadas, con sus intervalos de confianza del 95%.

→ **Análisis Multivariante:**

La variable dependiente principal se estudió como variable dicotómica.

Se ha ajustado un modelo teórico explicativo de regresión logística de los años de tratamiento con TARGA y del NT-proBNP, controlando por aquellas variables que en análisis crudo mostraron una p de contraste inferior a 0,2 y/o clínicamente relevantes. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la ocurrencia de un evento (IR). Se presentan las odds ratio (OR) ajustadas junto a sus intervalos de confianza al 95%. Los parámetros del modelo con signo positivo indican un aumento de la relación, es decir, una mayor frecuencia de IR para un valor alto de la variable x . Un parámetro β con signo negativo indica una menor frecuencia de IR para un valor alto en la variable x , e nuestro caso al ser una variable dicotómica significa pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x .

9.4.– ANÁLISIS DE DATOS:

En todos los contrastes de hipótesis se aceptó un valor de significación del 5%.

El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico v. 15.0.

V.– RESULTADOS.

V.- RESULTADOS.

1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO GENERAL DE LA MUESTRA:

Nuestra población de pacientes con infección por VIH se compuso de 206 individuos, de los cuales el 86,2% fueron varones y el 13,8% mujeres, con una mediana de edad de 46 años (40–52). Las características generales de estos pacientes y la frecuencia de FRCV clásicos se describen en la **tabla 11**.

Tabla 11: Características generales de la población.

N= 206	RECuento	%
Edad (años) ϕ	46 (40–52)	
Varones	177	85,9
Mujeres	29	14,1
Tabaquismo	96	46,6
Hipertensión arterial	38	18,4
PAS ϕ	119 (109–129)	
PAD ϕ	75 (66–80)	
Diabetes mellitus tipo 1	3	1,5
Diabetes mellitus tipo 2	16	7,8
AF cardiopatía isquémica precoz	26	12,6
IMC (Kg/m ²)	23,6 (21,9–25,7)	
Obesidad (IMC > 30)	5	2,4
Hipercolesterolemia (COL > 200 mg/dl)	84	40,8
HiperLDL (LDL > 100 mg/dL)	115	58,8
HipoHDL (HDL < 40 mg/dL)	118	55,8
Hipertrigliceridemia (TG > 150 mg/dl)	91	44,2
Síndrome metabólico	27	13,1
ϕ Expresado como mediana, rango intercuatílico. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; AF: antecedentes familiares, IMC: índice de masa corporal		

Respecto a los FRCV, existe una frecuencia destacable de tabaquismo (46,6%), tratándose por lo demás de una población relativamente joven (edad años), con una frecuencia de hipertensión arterial del 18,4%, diabéticos el 9,3 % (1,5 % tipo I y 7,8 % tipo II) y obesos únicamente el 2,4%. La frecuencia de hipercolesterolemia (colesterol \geq 200 mg/dL) fue del 40,8%, y la de hipertrigliceridemia (triglicéridos \geq 150 mg/dL) del 44,2%. El 13,1% cumplió criterios de síndrome metabólico (variable definida según los criterios ATPIII).

La **tabla 12** describe las variables relacionadas con la infección por VIH en el global de la muestra, destacando que la mayoría (90,3%) de los pacientes habían iniciado TARGA.

Tabla 12. Descripción de las variables relacionadas con la infección por VIH en el global de la muestra.

N= 206	RECuento	%
Naïve	20	9,7
TARGA	186	90,3
Carga viral indetectable	152	73,8
Linfocitos CD4 (cél/mL) ϕ	523 (372–693)	
< 350	44	22,3
\geq 350	157	77,6
Años de duración infección VIH	10 (4–16)	
> 10	99	48,1
\leq 10	107	51,9
Meses en TARGA ϕ	72 (22–132)	
Meses de exposición a NRTI ϕ	154 (64–249)	
Meses de exposición a análogos timidínicos ϕ	58 (38–92)	
Meses de exposición a NNRTI ϕ	36 (19–80)	
Meses de exposición a IP ϕ	77 (35–144)	
Lipoatrofia	67	32,5
Lipoacúmulo	10	4,8
Coinfección por VHB	16	7,8
Coinfección por VHC	49	23,8
ϕ Expresado como mediana, rango intercuatílico.		

La mediana de años desde el diagnóstico de la infección por VIH fue de 10 años (4–16), la mitad presentaron un tiempo de evolución de la enfermedad de más de 10 años. Como se ha comentado, la mayoría se encontraban en tratamiento, presentando CV indetectable casi $\frac{3}{4}$ de los pacientes. La mediana de linfocitos CD4 fue de 523 (372–693), un 22,3% tenían $<$ de 350 CD4. Por otro lado, la prevalencia de lipodistrofia en nuestra muestra fue del 37,3 %, existiendo coinfección por el VHB y VHC en un 7,8 % y en un 23,8 % de los casos, respectivamente.

En cuanto a los modelos de predicción del RCV; al aplicar el modelo de Framingham utilizando la medida del colesterol total, el 25,7% de los sujetos presentaron un riesgo intermedio–alto ($\geq 10\%$), siendo de un 17 % utilizando el LDL; mientras que el modelo SCORE clasificó como de riesgo alto ($\geq 5\%$) al 13,1 % de los sujetos.

2.– ANÁLISIS DEL Aix COMO VARIABLE CONTINUA:

2.1. Variables demográficas y factores de riesgo cardiovascular (Tabla 13).

Se evidenció en nuestra muestra una correlación moderada entre la presencia de valores más elevados del Aix en relación con la edad ($p < 0,001$, Rho Sperman 0,479) (figura 34) y el sexo, siendo la mediana en mujeres el doble (10 % (6–14,5)) que en varones (5 % (2–7)), con una significación estadística $p < 0,001$ (figura 35).

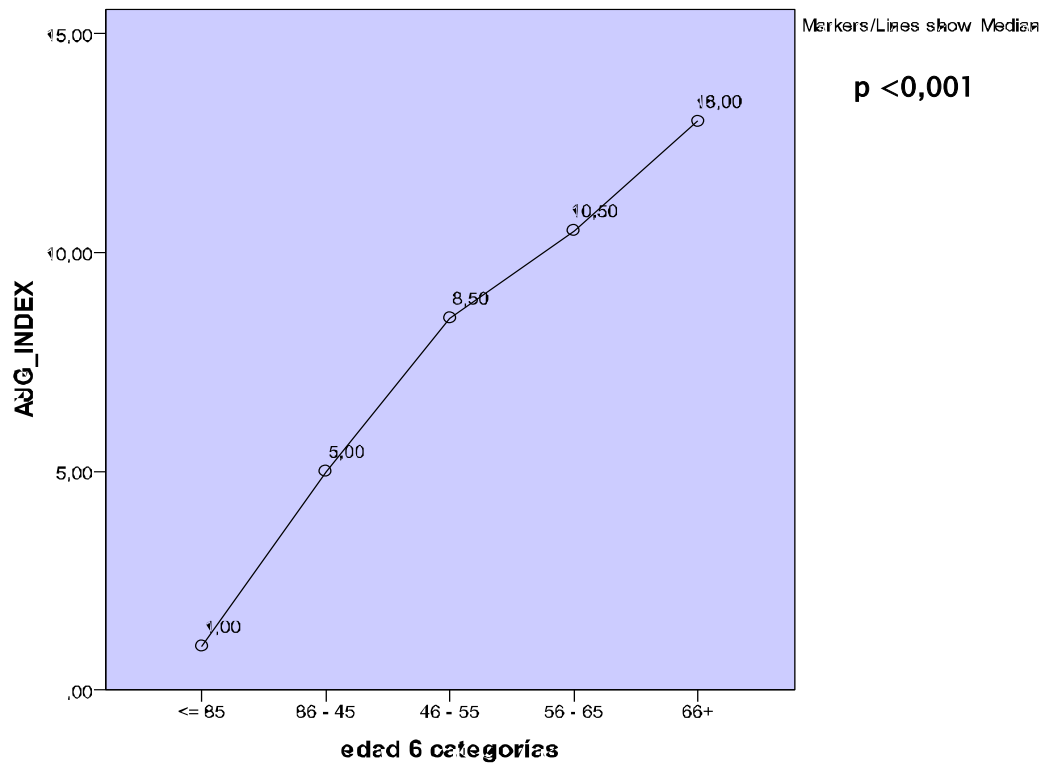


Figura 34: Gráfica que relaciona la mediana de Aix con cada grupo de edad, observándose un incremento progresivo de los valores de Aix con la edad.

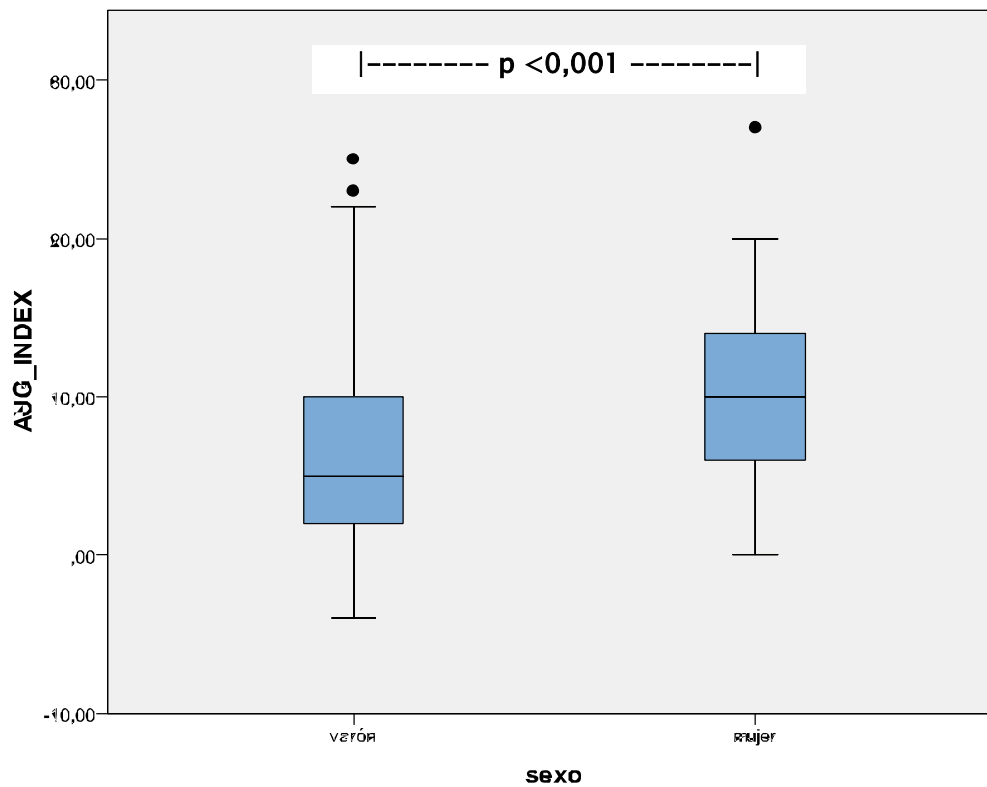


Figura 35: Diagrama de cajas. Valores de Aix según el sexo.

El tabaquismo también se asoció con la presencia de valores de Aix más elevados (8 % (4–12,5) VS 5 % (2–10,5); $p < 0,001$), sin embargo no fue así con la HTA, la DM o el SM.

Tabla 13: Características generales de la población de pacientes con infección por el VIH en función del Aix.

CARACT. GRALES		RECuento	Aix (%)	Coefficiente de correlación (Rho Sperman)	P
		210	6 (3–11)		
Edad (años) ϕ				0,479	<0,001
<= 35		29	1 (–1,4)		
36–45		68	5 (2–9)		
46–55		78	8,5 (4–14)		
56–65		20	10 (7,25–12,75)		
>= 66		15	13 (8–17)		
Sexo #					<0,001
Varón		181	5 (2–10,5)		
Mujer		29	10 (6–14,5)		
Tabaquismo	SI	97	8 (4–12,5)		0,031
	NO	113	5 (2–10,5)		
HTA > 140/90 #	SI	38	8,5 (3–14,25)		0,074
	NO	172	6 (3–10)		
Diabetes mellitus		19	9 (3–15)		0,283
I #		3			
II #		16			
No diabéticos		191	3 (6–11)		
Sd. metabólico #	SI	27	8 (4–12)		0,269
	NO	173	6 (2–11)		
# Prueba de Chi cuadrado. Medida del efecto: OR (IC 95%).					
ϕExpresado como mediana. Prueba Mann–Whitney. ME: OR calculado sobre la mediana.					

2.2. Variables relacionadas con la infección por VIH.

En cuanto a las variables relacionadas con la infección por VIH (tabla 14), se encontró correlación moderada entre el Aix y los años desde el diagnóstico (Rho Sperman 0,306; $p < 0,001$) y la duración del tratamiento (Rho Sperman 0,318; $p < 0,001$), siendo débil la correlación con el tiempo acumulado de tratamiento con NRTI (Rho Sperman 0,278; $p < 0,001$) e IP (Rho Sperman 0,282; $p < 0,001$). Así, la mediana de Aix en los pacientes en TAR fue de 7 % (4–12) frente a 1 % (–1–5,5) en los naïve ($p = 0,003$).

Por otro lado, la presencia de carga viral indetectable (< 50 cop/ml) se asoció de forma significativa con valores más elevados de Aix (mediana de 7 % (4–11)) frente a aquellos con CV > 50 cop/ml (mediana de 4 % (0–8,75); $p = 0,001$). Sin embargo, no se encontró asociación con el número total de linfocitos CD4, el valor nadir de los mismos o el valor equivalente a la recuperación inmunológica tras la introducción del tratamiento.

Tabla 14: Relación entre variables relacionadas con la infección por VIH y el Aix.

VARIABLES VIH		Aix (%)	Coeficiente de correlación (Rho Sperman)	P
Años infec. VIH ϕ			0,306	<0,001
CV > 50 cop/ml (detectable)	SI NO	4 (0 – 8,75) 7 (4–13)		<0,001
Linf. CD4 (cél/ml) ϕ			0,115	0,099
CD4 < 350 células/ml ≥ 350 células/ml		6 (3–11) 7 (4–11)		0,931
Nadir CD4 totales ϕ Nadir % ϕ			–0,041 –0,090	0,634 0,195
$\leq 8,5$ $> 8,5$		6 (2–11) 8 (4–12,5)		0,114
CD4/CD8				
Recuperación inmune (CD4 T–N)	SI NO	6 (3–10) 7 (4–11)		0,687

TARGA		7 (4–12)		0,003
Naïve		1 (–1–5,5)		
Duración TARGA				
– Meses			0,318	<0,001
– Por grupo: ϕ				
• NRTI			0,278	<0,001
> p75 (249)	SI	8 (5–14)		0,010
	NO	5 (2–11)		
• NNRTI			0,087	0,217
> p75 (80)	SI	5,50 (2,25–13)		0,870
	NO	6 (3–11)		
• IP			0,282	<0,001
> p75 (144)	SI	9 (5–14)		0,005
	NO	2 (5–10)		
Lipoatrofia #	SI	10 (5–14)		<0,001
	NO	5 (2–10)		
Lipoacúmulo #	SI	8 (3,75–12,5)		0,555
	NO	6 (3–11)		
Coinfección por VHB	SI	5 (4–10)		0,401
(N=20)	NO	7 (3–12)		
Coinfección por VHC	SI	10 (3–15)		<0,001
(N=50)	NO	6 (2,75–10)		
# Prueba de Chi cuadrado. Medida del efecto: OR (IC 95%).				
ϕ Expresado como mediana. Prueba Mann–Whitney. ME: OR calculado sobre la mediana.				

2.3. Niveles de biomarcadores (Tabla 15).

Con respecto al perfil glucémico, hubo una correlación débil entre el valor de Aix y los niveles de glucosa (Rho Sperman 0,131; $p=0,049$), de Hb A1c (Rho Sperman 0,175; $p=0,032$), de insulina (Rho Sperman 0,217, $p=0,002$) y de HOMA (Rho Sperman 0,216; $p=0,005$). El único parámetro de función renal que se correlacionó, aunque también débilmente, con el Aix fue la cistatina C (Rho Sperman 0,178; $p=0,016$). En cuanto al perfil lipídico, solo los niveles de triglicéridos se correlacionaron con el Aix (Rho Sperman 0,206; $p=0,003$).

Tabla 15: Relación entre biomarcadores de perfil glucémico, lipídico y de función renal y el Aix.

BIOMARCADORES ϕ	Aix (%)	Coef. Correlación (Rho Sperman)	P
Glucemia (mg/dl)		0,137	0,049
Hb glicosilada		0,175	0,032
Insulina (μ U/ml)		0,217	0,002
HOMA		0,216	0,005
Creatinina (mg/dl)		-0,038	0,582
Cistatina C (mg/dl)		0,178	0,016
MDRD 4			0,136
Microalbuminuria			
•SI (N=15)	10 (3-15)	-0,178	0,321
•NO (N=142)	6 (2,75-10)		
Deterioro de F. Renal			
• SI	11 (4-16)		0,132
• NO	7 (3-10)		
- Colest. (mg/dl)		0,125	0,073
- cHDL (mg/dl)		0,144	0,038
- cLDL (mg/dl)		0,031	0,678
- Triglicéridos (mg/dl)		0,206	0,003
- Lipoproteína A		-0,107	0,150
- Apo A (mg/dl)		0,045	0,899
- Apo B (mg/dl)		0,063	0,383
# Prueba de Chi cuadrado. Medida del efecto: OR (IC 95%).			
ϕ Expresado como mediana. Prueba Mann-Whitney. ME: OR calculado sobre la mediana.			

En la tabla 16 se resumen los biomarcadores de inflamación y trombosis, objetivándose únicamente una correlación moderada entre el Aix y los niveles de NT-proBNP ($p < 0,001$; Rho Sperman 0,412). La mediana de Aix en los pacientes con NT-proBNP por encima del p75 (72,63 pg/ml) fue de 11 (5,75–15) VS 5 (2–9) en aquellos cuyos niveles de NT-proBNP eran inferiores al p75 ($p < 0,001$).

Tabla 16: Relación entre marcadores de inflamación y trombosis y el Aix.

BIOMARCADORES	Aix (%)	Coef. Correlación (Rho Sperman)	P
– PCR US (mg/L)		–0,060	0,407
– IL 6 (pg/ml)		–0,045	0,612
– LpPLA-2 (ng/ml)		0,068	0,430
– Fibrinóg. (mg/dl)		0,023	0,769
– Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$)		0,116	0,192
– Dímero-D (ng/ml)		0,058	0,458
– CK-Mb (ng/ml)		0,115	0,186
– NT-pro-BNP (pg/ml)	11 (5,75–15)	0,412	<0,001
> p75 (72,63) SI NO	5 (2–9)		<0,001
# Prueba de Chi cuadrado. Medida del efecto: OR (IC 95%). φExpresado como mediana. Prueba Mann-Whitney. ME: OR calculado sobre la mediana.			

2.4. Riesgo cardiovascular.

Al analizar la relación entre los valores de Aix y el RCV calculado mediante las escalas de Framingham y SCORE, aquellos pacientes con riesgo CV alto a los 10 años calculado por ambas escalas ($>10\%$ y $> 5\%$, respectivamente), presentaron una mediana de $10,5\%$ (5–15) y 10% (5–15) frente a 5% (2–10) y 5% (2–10) en los que el riesgo fue menor a los 10 años.

No se halló relación entre el Aix y el cálculo del RCV mediante los niveles de PCR.

Tabla 17: Relación entre la predicción de riesgo cardiovascular y el Aix.

RCV ELEVADO	Aix (%)	Coef.correlación (Rho Spearman)	P
PCR _ RCV (N=195)		0,102	0,858
• Bajo $< 0,1$ mg/dl (N=79)	7 (3–12)		
• Intermedio $0,1–0,3$ mg/dl (N=53)	8 (4–10)		
• Alto $> 0,3$ mg/dl (N=63)	5 (2–10)		
FRAMINGHAM ϕ (Cumplen todos valores)			
•Risk _ COL		0,293	$<0,001$
$>10\%$ (N=56)	10,5 (5–15)		0,003
$<10\%$ (N=152)	5 (2–10)	0,357	$<0,001$
•Risk _ LDL			
SCOREϕ			
– Alto $> 5\%$ (N=39)	10 (5–15)		$<0,001$
– No alto $< 5\%$ (N=169)	5 (2–10)		
# Prueba de Chi cuadrado. Medida del efecto: OR (IC 95%). ϕ Expresado como mediana. Prueba Mann–Whitney. ME: OR calculado sobre la mediana.			

3.- ANÁLISIS COMPARATIVO EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE RIGIDEZ ARTERIAL AUMENTADA EXPRESADA COMO PRESIÓN DE PULSO (PP) ELEVADA :

3.1. Variables demográficas y factores de riesgo cardiovascular.

La medición de la presión de pulso se llevó a cabo mediante la determinación del Aix, la cual se realizó en 206 pacientes. El software de la tonometría por aplanamiento radial recurre a rangos normales validados en diferentes poblaciones de referencia tanto para el análisis de la morfología de la onda del pulso como para el cálculo de la VOP, lo cual permite al médico evaluar los resultados de cada paciente frente a rangos normales de referencia específicos para la edad, el sexo y el IMC.

Se diagnosticó de RAA a los pacientes que presentaron valores de Aix por encima de 2 desviaciones estándar de lo considerado normal para una persona con igual edad, sexo e IMC, denominándose así esta variable “presión de pulso elevada”. De acuerdo a esta definición, el 16 % de los pacientes presentaron RAA, cuyas características generales se resumen en la tabla 18.

La mayoría de los pacientes fueron varones (177), de los cuales presentaron RAA el 16,8%, frente al 13,8 % de las mujeres ($p=0,724$; OR 1,2 IC 95% 0,4–3,8).

Tabla 18: Características generales de la población de pacientes con infección por el VIH en función de la presencia o no de RAA.

Variables Cualitativas		PP ELEVADA		PP NORMAL				
N = 206		Recuento 33	% 16	Recuento 173	% 84	p	OR cruda	IC 95%
SEXO	Hombre	29	16,4	148	83,6	0,724	1,2	0,4-3,8
	Mujer	4	13,8	25	86,2			
Edad ϕ		48 (41-51)		46 (40-52)		0,263		
Edad 3 categorías (años)	≤ 42	11	16,7	55	83,3	0,888	1,1	0,4-2,6
	43-50	13	17,6	61	82,4			
	> 51	9	13,6	57	86,4			
Obesidad (IMC > 30)	SI	1	20	4	80	0,586	1,3	0,1-12,2
	NO	32	15,9	169	84,1			
IMC		23,5 (21,5-25,5)		23,6 (21,9-25,6)		0,703		
Fumador	SI	20	20,8	76	79,2	0,089	2,0	0,9-4,2
	NO	13	11,8	97	88,2			
HTA	SI	8	21,1	30	78,9	0,336	1,5	0,6-3,7
	NO	25	14,9	143	85,1			
PAS ϕ		130 (114-140)		113 (104-125)		0,001		
PAD ϕ		75 (64-85)		71 (65-78)		0,086		
DM	TIPO I	2	66,7	1	33,3	0,129	NR	NR
	TIPO II	3	18,8	13	81,3			
	NO	28	15	159	85			
SM	SI	5	18,5	22	81,5	0,562	1,4	0,5-4,0
	NO	24	14,2	145	85,8			
Anteced. Familiares C. Isquémica	SI	2	7,7	24	92,3	0,371	NR	NR
	NO	29	16,8	144	83,2			
	DESC.	0	0	1	100			
Coinfección VHC	SI	11	22,4	38	77,6	0,178	1,8	0,8-4,1
	NO	19	13,9	118	86,1			
Coinfección VHB	SI	2	12,5	14	87,5	0,693	0,7	0,2-3,4
	NO	28	16,3	144	83,7			

ϕ Expresado como mediana. Prueba Mann-Whitney. ME: OR calculado sobre la mediana. NR: no realizado.

Como se observa en la figura 36, el rango de edad de los pacientes fue de 30 a 74 años, siendo la mediana de edad de 48 años (41–51) en aquellos con RAA frente a 46 (40–52) en los que la presión de pulso fue normal ($p=0,263$).

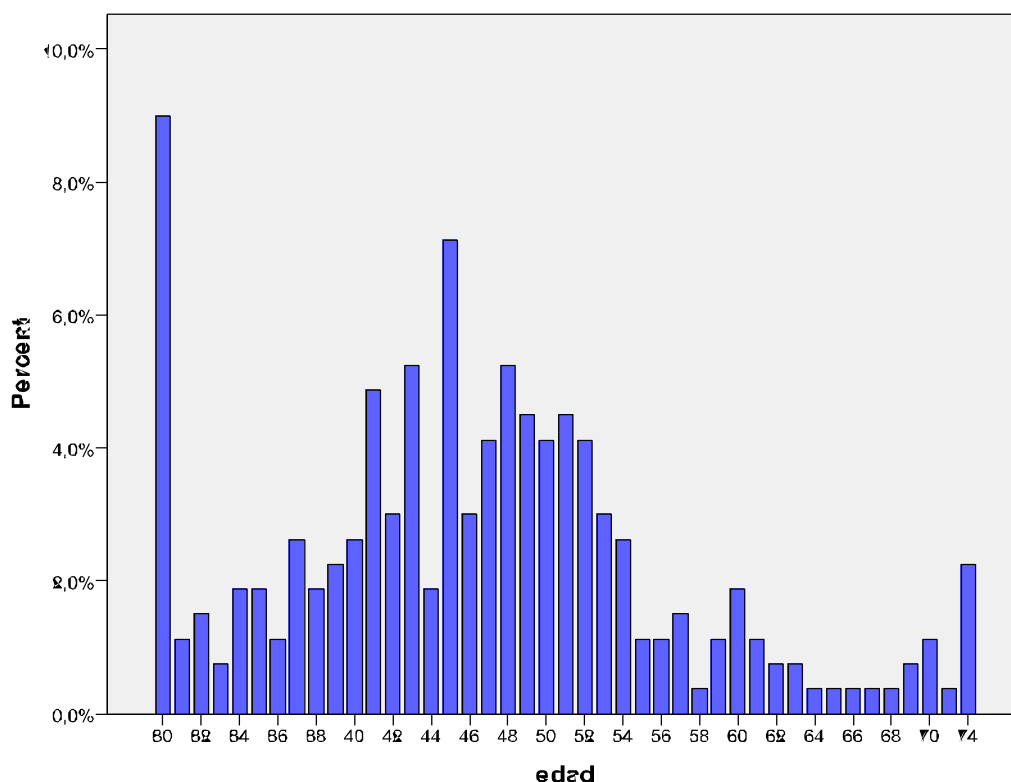


Figura 36: Histograma. Distribución de la muestra según el rango de edad.

Por otro lado, se distribuyó a los pacientes en grupos de edad según los terciles, con el fin de poder comparar la presencia de RAA en cada grupo, sin observar diferencias significativas (figura 37).

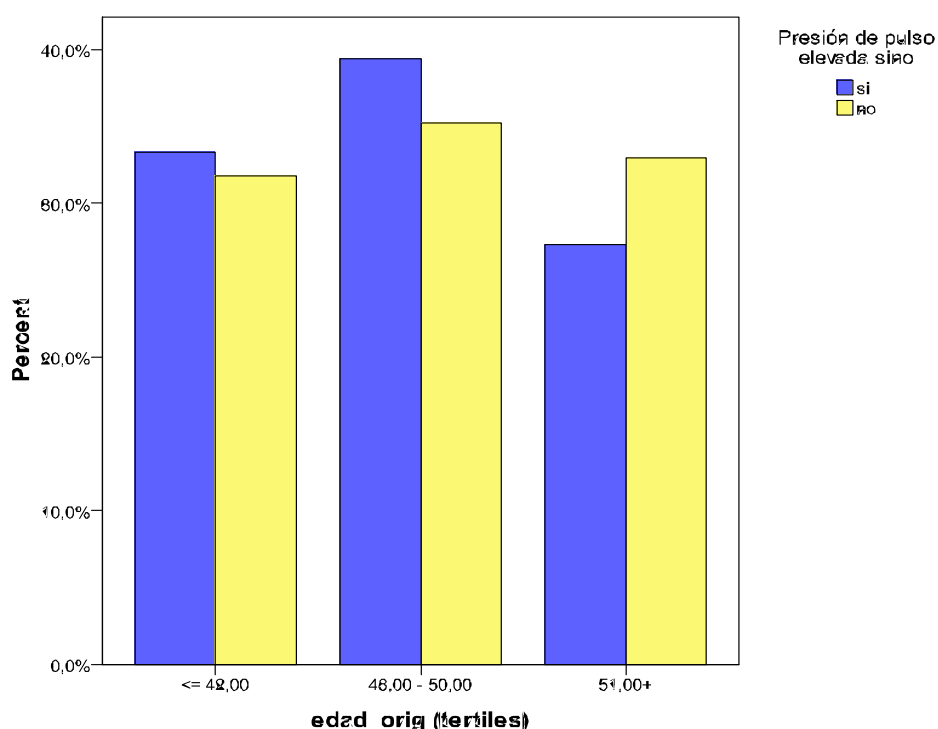


Figura 37: Presencia de RAA según el grupo de edad.

El porcentaje de pacientes hipertensos con RAA fue del 21,1% VS 14,9% entre los no hipertensos ($p=0,336$; OR 1,5 IC 95% 0,6–3,7). En aquellos con RAA la mediana de PAS y PAD fue de 130 (114–140) y 75 (64–85) frente a 113 (104–125) y 71 (65–78) ($p=0,001$) (Figura 38).

Con respecto a la presencia de otros factores de RCV, no se objetivó asociación con el tabaco, la obesidad, la DM, el síndrome metabólico y los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. Tampoco con aquellos con coinfección por VHC (22,4% VS 77,6%; $p=0,178$; OR 1,8 IC 95% 0,8–4,1) y VHB (12,5% VS 87,5%; $p=0,693$; OR 0,7 IC 95% 0,2–3,4).

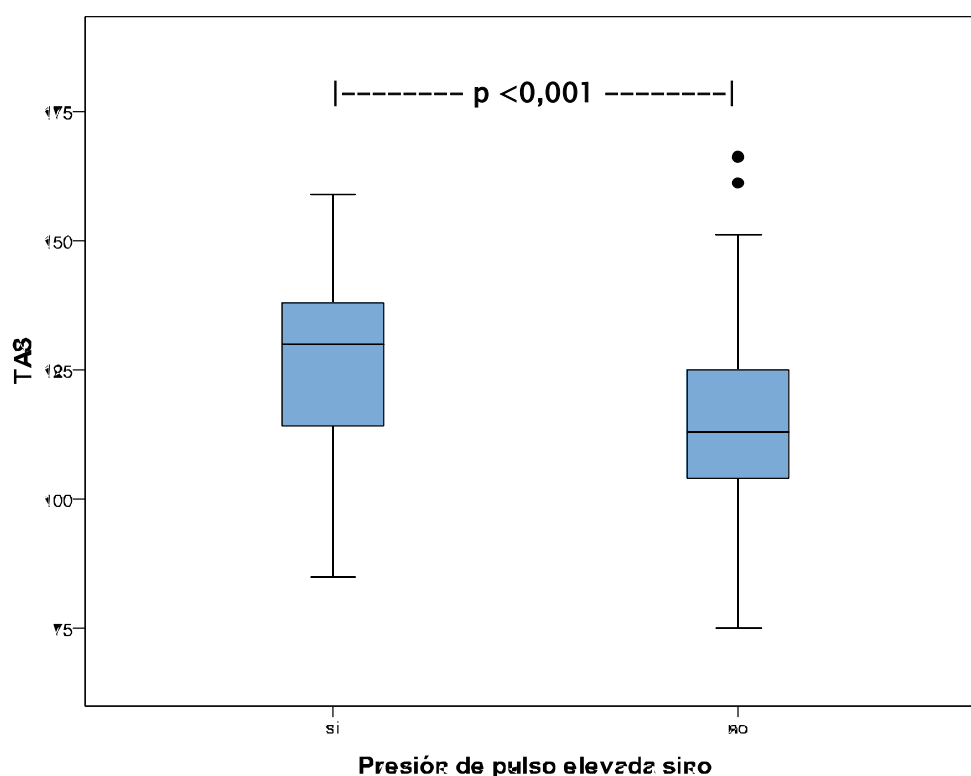


Figura 38: Presencia de RAA según los valores de TAS.

En cuanto al tratamiento de base de los pacientes (tabla 19), sólo 8 de los 38 pacientes hipertensos se encontraban en tratamiento, de los cuales, 6 presentaron RAA. Con respecto a la DM, todos los pacientes hacían dieta, sólo 2 de los 6 pacientes diabéticos con RAA estaban en tratamiento, bien con ADOs o bien con Insulina, porcentaje que aumenta a un 53,8 % en los que no tenían RAA.

Únicamente el 18 % de los pacientes con dislipemia (hipercolesterolemia, hiperLDL e hipertrigliceridemia) tomaban fármacos hipolipemiantes, siendo las estatinas los más frecuentemente utilizados.

Tabla 19: Tratamiento de base de la HTA, DM y DL en nuestra muestra de pacientes con infección por el VIH en función de la presencia o no de RAA.

Tratamientos		PP ELEVADA		PP NORMAL				
N=206		Recuento	%	Recuento	%	p	OR cruda	IC 95%
HTA (N = 38 = 18,4 %)	SI	6	22,2	21	77,8	1,000	1,1	0,2-6,8
	NO	2	20	8	80			
DM (N = 19 =7,8 %) TIPO I: 3 TIPO II: 16	SIN TTO	2	66,7	1	33,3	NR		
	ADOs	1	20	4	80			
	ADO+INS	1	33,3	2	66,7			
	INSULINA	1	16,7	5	83,3			
	DESCON.	1	50	1	50			
Dislipemia (N = 83 = 40,3 %)	SIN TTO (DIETA)	18	27,3	48	72,7	NR		
	ESTATINAS	6	40	9	60			
	FIBRATOS	0	0	0	0			
	EZETIMIBE	0	0	1	100			
	DESCON.	0	0	1	100			

φ Expresado como mediana. Prueba Mann-Whitney. ME: OR calculado sobre la mediana.

3.2. Variables relacionadas con la infección por VIH.

En cuanto a las variables relacionadas con la infección por VIH, las cuales se resumen en la tabla 20, únicamente se encontró asociación significativa entre la presencia de RAA, el estar en tratamiento y la presencia de CV indetectable.

La mediana de **años desde el diagnóstico** de la infección por VIH en el grupo de pacientes con RAA fue de 13 (7,3-15,3) frente a 10 (4-16) en aquellos sin RAA, sin hallarse significación estadística (p=0,236). Tampoco se encontró asociación entre RAA y aquellos pacientes que llevaban diagnosticados más de 10 años (19,2% VS 12,4%; p=0,248; OR 1,7 IC95% 0,8-3,6).

Tabla 20: Diferencias en las variables relacionadas con la infección por el VIH en función de la presencia o no de RAA.

VARIABLES VIH		PPULSO ELEVADA		PPULSO NORMAL		P	OR	IC 95%
		RECuento	%	RECuento	%		cruda	
Años infec. VIH ϕ		13 (7,3–15,7)		10 (4–16)		0,236		
>10		19	19,2	80	80,8	0,248	1,7	0,8–3,6
<=10		13	12,4	92	87,6			
CV > 50 cop/ml (detectable)	SI NO	3 29	5,9 19,1	48 123	94,1 80,9	0,026	0,3	0,1–0,9
Linf. CD4 (cél/ml) ϕ		607 (490–745)		501 (350–692)		0,066		
CD4 < 350 células/ml		4	8,7	42	91,3	0,170	0,4	0,1–1,3
≥ 350 células/ml		28	17,8	129	82,2			
Nadir CD4 totales ϕ		341 (103–424)		262 (168–377)		0,934		
Nadir % ϕ		12 (5–21)		15 (9–23)		0,346		
$\leq 8,5$		13	23,2	43	76,8	0,092	2,0	0,9–4,3
> 8,5		20	13,3	130	86,7			
CD4/CD8		0,2 (0,1–0,4)		0,2 (0,1–0,4)		0,437		
Recuperación inmune (CD4 T–N)		188 (146–437)		220 (39–384)		0,462		
TARGA		32	17,3	153	82,7	0,048	NR	NR
Naïve		0	0	20	100			
Duración TARGA								
– Meses		96 (47–147)		72 (21–131)		0,118		
– Años >10		12	18,8	52	81,3	0,681	1,2	0,5–2,7
<=10		19	16	100	84			
Meses por grupo: ϕ								
NRTI		170 (86–244)		157 (64–252)		0,847		
> p75 (249)	SI	6	12,8	41	87,2	0,649	0,7	0,3–1,9
	NO	25	16,6	126	83,4			
AZT/DDI		58 (27–72)		62 (40–101)		0,173		
> p75 (92)	SI	8	17	39	83	0,650	1,2	0,5–2,9
	NO	22	14,7	128	85,3			
NNRTI		49 (25–88)		36 (20–84)		0,546		
> p75 (80)	SI	7	15,9	37	84,1	0,887	1,0	0,4–2,7
	NO	23	15	130	85			
IP		86 (28–161)		67 (35–131)		0,804		
> p75 (144)	SI	9	22	32	78	0,221	1,8	0,8–4,3
	NO	21	13,5	135	86,5			

Lipoatrofia #	SI	15	22,4	52	77,6	0,105	0,5	0,2–1,1
	NO	17	13,1	113	86,9			
Lipoacúmulo #	SI	1	10	9	90	0,583	0,6	0,1–4,6
	NO	31	16,6	156	83,4			

Prueba de Chi cuadrado. Medida del efecto: OR (IC 95%). π Expresado como mediana. Prueba de la mediana.
 ϕ Expresado como mediana. Prueba Mann-Whitney. ME: OR calculado sobre la mediana.

En cuanto a los parámetros relacionados con la **inmunidad**, en los pacientes que presentaron RAA la mediana de linfocitos CD 4 totales fue mayor, 607 (490–734) VS 501 (350–692) en los que la presión de pulso fue normal ($p=0,066$). Se encontró un porcentaje de pacientes con CD 4 < 350 céls/ml del 8,7 % y del 91,3 % ($p=0,170$), respectivamente en ambos grupos. Sin embargo, tanto la mediana del valor nadir total de CD4 (341 (103–424) VS 262 (168–377); $p=0,934$), como del porcentaje nadir de CD4 (12 (5–21) VS 15 (9–23); $p=0,346$) y del número de CD4 recuperados tras el inicio del TARGA (188 (146–437) VS 220 (39–384); $p=0,462$) fueron menores en aquellos pacientes con RAA, sin encontrarse significación estadística.

Todos los pacientes con RAA recibían **TARGA** (0% pacientes naïve frente a un 17,3% entre los que recibían tratamiento; $p=0,048$), sin relacionarse la presencia de RAA con el tiempo acumulado de tratamiento (mediana de 96 (47–147) meses VS 72 (21–131); $p=0,118$) ni con el grupo farmacológico empleado. De los pacientes con lipoatrofia un 22,4 % presentaron RAA frente a un 77,6 % en los que la presión de pulso fue normal ($p=0,195$), sin encontrar tampoco diferencias en aquellos con lipoacúmulo (10% VS 90%; $p=0,583$).

El 76,2 % (N=157) de los pacientes tenían la CV indetectable (figura 39), de cuales el 19,1% presentaron RAA (VS 80,9%). Así, la CV detectable > 50 cop/ml se objetivó con una frecuencia del 5,9 % en el grupo de pacientes con RAA frente a un 94,1 % en los que la presión de pulso fue normal (p=0,026; OR 0,3 IC 95% 0,1–0,9).

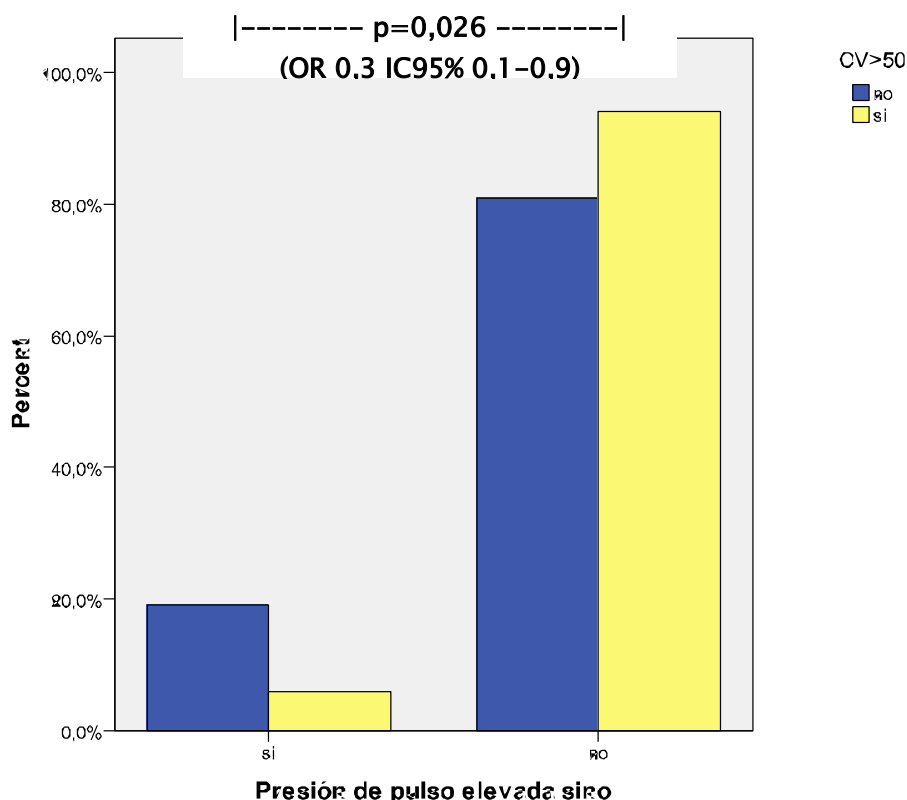


Figura 39: Presencia de RAA en función de la CV.

3.3.Niveles de biomarcadores (tabla 21).

Con respecto al **perfil metabólico**, los valores de glucemia (96 (87–163) VS 95 (87–102); p=0,536), Hb A1c (5,5 (5,4–5,9) VS 5,4 (5,3–5,7); p=0,272), Insulina (9,6 (4,8–16,4) VS 7,8 (3,7–14,3); p=0,270) y HOMA (2,5 (1,5–4,4) VS 2,2 (1,2–3,7); p=0,439) no se hallaron diferencias significativas. Se encontró un porcentaje similar de pacientes con resistencia a la insulina (HOMA > 3,8) en ambos grupos (26,9% VS 23,4%); casi un 18 % de los pacientes con ir presentaron RAA (p=0,802).

Tabla 21: Diferencias perfil glucémico, lipídico y de función renal según la presencia o no de RAA.

BIOMARCADORES		PP ELEVADA		PP NORMAL		P	OR	IC 95%
PERFIL METABÓLICO		RECuento	%	RECuento	%		cruda	
Perfil glucémico ϕ								
Glucemia (mg/dl)		96 (87–103)		95 (87–102)		0,536		
Hb glicosilada		5,5 (5,4–5,9)		5,4 (5,3–5,7)		0,272		
Insulina (μ IU/ml)		9,6 (4,8–16,4)		7,8 (3,7–14,3)		0,270		
HOMA		2,5 (1,5–4,4)		2,2 (1,2–3,7)		0,439		
$\geq 3,8$		7	17,9	32	82,1	0,802	1,2	0,5–3,1
$< 3,8$		19	15,3	105	84,7			
Perfil renal								
Creatinina (mg/dl) ϕ		1,04 (0,92–1,13)		1,07 (0,97–1,17)		0,177		
CistatinaC (mg/dl) ϕ		0,8 (0,7–0,9)		0,8 (0,7–0,9)		0,161		
Aclaramiento creat. mediante MDRD 4 ϕ		78,5 (72,6–90,7)		76 (68,1–83,6)		0,168		
Microalbuminuria	SI	4	26,7	11	73,3	0,107	2,8	0,8–9,9
	NO	16	11,4	124	88,6			
Deterioro F. renal	SI	19	17,4	90	82,6	0,052	3,4	1,0–12
	NO	3	5,9	48	94,1			
Perfil lipídico ϕ								
– Colest. (mg/dl)		202 (163–226)		188 (162–214)		0,356		
HiperCOL >200 #	SI	17	20,2	67	79,8	0,171	1,8	0,8–3,8
	NO	15	12,5	105	87,5			
– cHDL (mg/dl)		48 (42–57)		48 (41–56)		0,709		
HipoHDL (<40) #	SI	19	16,5	96	83,5	0,846	1,2	0,5–2,5
	NO	13	14,6	76	85,4			
– cLDL (mg/dl)		109 (87–132)		109 (80–126)		0,725		
HiperLDL >100 #	SI	15	14,2	91	85,8	0,932	1,0	0,4–2,5
	NO	10	13,7	63	86,3			
– Triglic. ϕ (mg/dl)		182 (127–240)		128 (94–189)		0,009		
HiperTG >150 #	SI	20	22	71	78	0,033	2,4	1,1–5,2
	NO	12	10,6	101	89,4			
– Lipoproteína A		10 (5–20)		14 (5–32)		0,423		
Elevada ($>30,35$) #	SI	7	15,2	39	84,8	1,000	1,1	0,5–2,9
	NO	23	17	112	83			
– Apo A (mg/dl)		150 (132–169)		145 (131–160)		0,491		
Baja (≤ 130) #	SI	6	13,3	39	86,7	1,000	–	–
	NO	22	15,2	123	84,8			
– Apo B (mg/dl)		96 (83–109)		94 (74–115)		0,680		

Elevada (≥ 115) #	SI	6	12,8	41	87,2	0,814	0,8	0,3-2,1
	NO	22	15,4	121	84,6			

Prueba de Chi cuadrado. Medida del efecto: OR (IC 95%).
 φ Expresado como mediana. Prueba Mann-Whitney. ME: OR calculado sobre la mediana.

En relación a los **parámetros de función renal**, no se encontraron diferencias en los valores de creatinina (1,04 (0,92) VS 1,07 (0,97 VS 1,47); $p=0,177$), en los de cistatina C (0,8 (0,7-0,9) en ambos grupos; $p=0,161$) ni en el aclaramiento de creatinina medido mediante el MDRD4 (78,5 (72,6-90,7) VS 76,0 (68,1-83,6); $p=0,168$). Alrededor de una cuarta parte de los pacientes que tenían microalbuminuria presentaron RAA (26,7 % VS 73,3%; $p=0,107$; OR 2,8 IC95% 0,8-9,9).

Se objetivó que un 17,4 % de los pacientes con deterioro de la función renal (figura 40) tenían RAA frente a sólo un 5,9 % de aquellos que mantenían la función renal normal, acercándose a la significación estadística ($p=0,052$; OR 3,4 IC 95% 1,0-12,0).

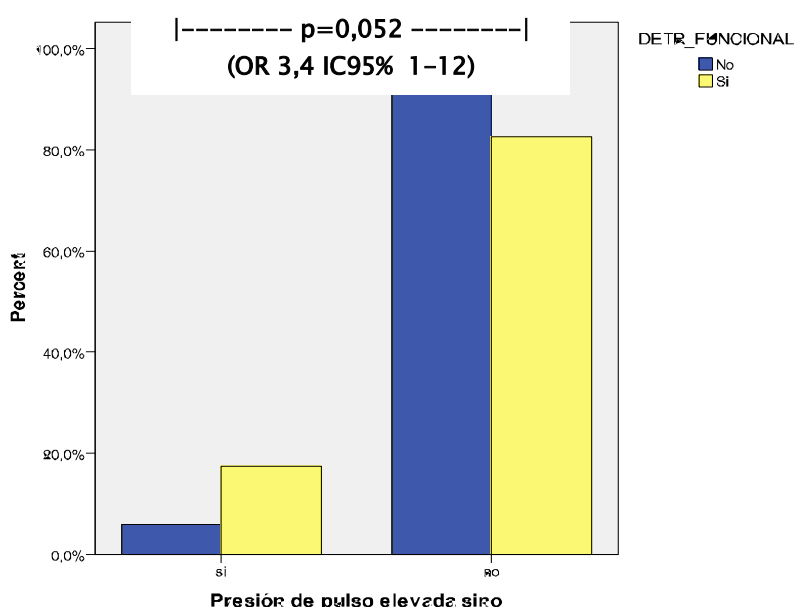


Figura 40: Diagrama de barras. Presencia de RAA en función del deterioro funcional renal.

En este sentido, se investigó si existía o no asociación entre el deterioro de la función renal y el tiempo acumulado con Tenofovir, siendo los resultados los siguientes: el 74,6 % (N=91) de los 122 pacientes con deterioro de función renal presentaron un tiempo acumulado de tratamiento con TDF > p75 (51 meses) frente a solo un 25,4% cuya exposición al TDF fue menor del p75, sin existir diferencias significativas ($p=0,680$; OR 1,3 IC 95% 0,6–3,0).

En cuanto al **perfil lipídico**, la RAA se asoció significativamente con cifras mayores de triglicéridos (182 (127–240) VS 128 (94–189); $p=0,009$) (figura 41), además de que un 22,4% de los pacientes con cifras de TG por encima de 150 mg/dl presentaron RAA frente a sólo un 10,6% en los que no tenían hipertrigliceridemia ($p=0,033$: OR 2,4 IC 95% 1,1–5,2).

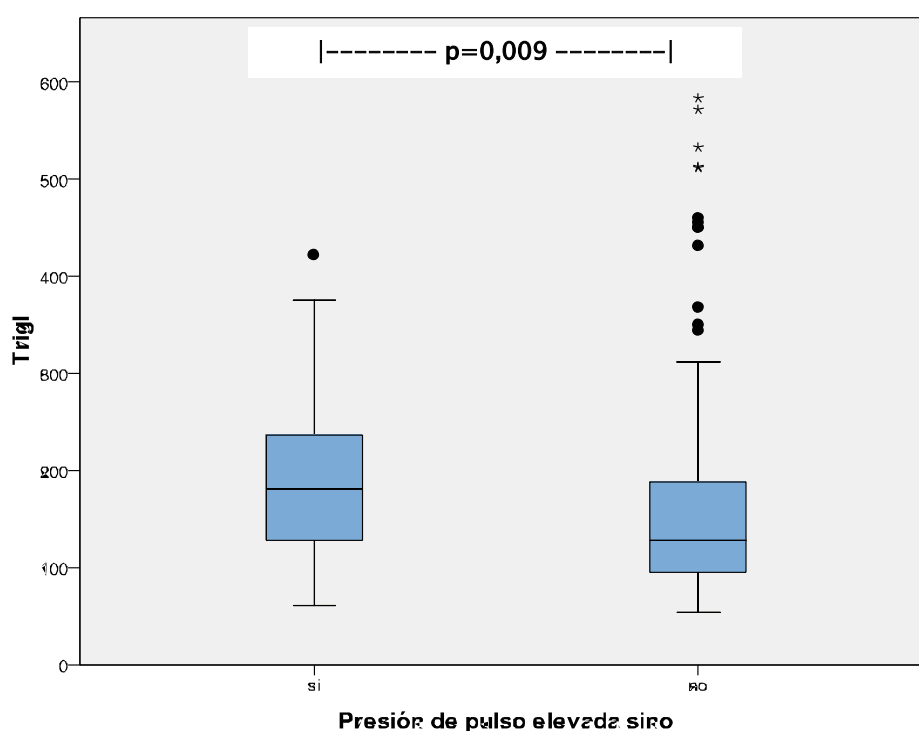


Figura 41: Diagrama de cajas. Presencia de RAA en función de la cifra de triglicéridos.

No se hallaron diferencias en los valores de colesterol total (202 (163–226) VS 188 (162–214); $p=0,356$), colesterol HDL (48 (42–57) VS 48 (41–56); $p=0,709$), colesterol LDL (109 (87–132) VS 109 (80–126); $p=0,725$) ni en las cifras de Lipoproteína A (10 (5–20) VS 14 (5–32); $p=0,423$), Apoproteína A (150 (132–169) VS 145 (131–160); $p=0,491$) y Apoproteína B (96 (83–109) VS 94 (75–115); $p=0,680$). Tampoco hubo diferencias en la frecuencia encontrada de hipercolesterolemia, hipoHDL e hiperLDL en ambos grupos.

En la tabla 22 se describen los marcadores de inflamación y trombosis; se asociaron estadísticamente con la presencia de RAA en los pacientes con infección por VIH la homocisteína y el NT-proBNP.

- La cifra de homocisteína en los pacientes con RAA fue de $12 \mu\text{mol/L}$ (11,5–16,9) frente a $10,7$ (8,8–12,4) ($p=0,008$) (figura 42). De los pacientes con hiperhomocisteinemia casi un tercio presentaron RAA frente a sólo un 10,9% en aquellos con valores normales de homocisteína ($p=0,0042$; OR 3,7 IC 95% 1,2–12,5).

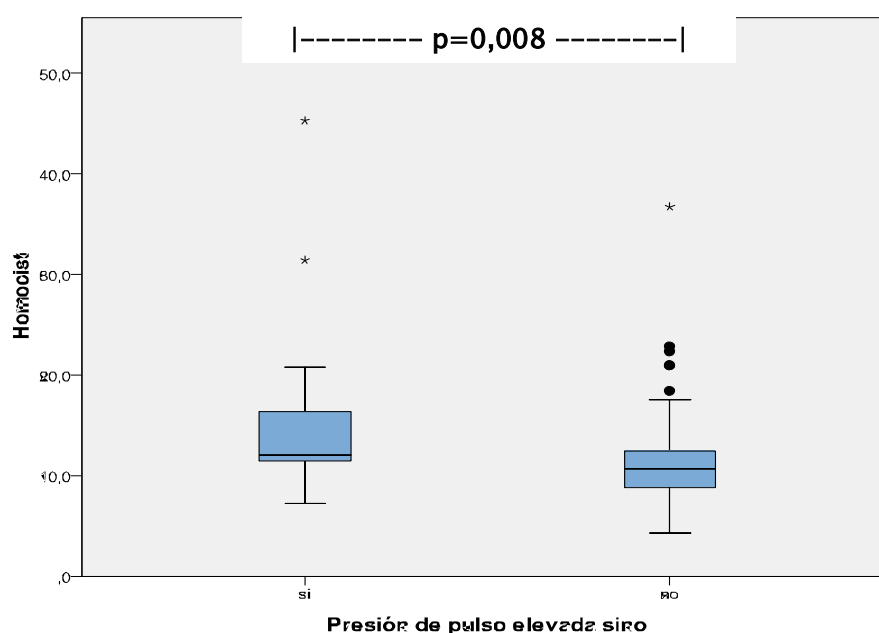


Figura 42: Diagrama de cajas. Presencia de RAA en función de la cifra de homocisteína.

- La mediana de NTproBNP fue de 69 pg/ml (34–142) en los pacientes con RAA VS 32 (19–63) en aquellos con presión de pulso normal ($p=0,001$). Un 30% de los pacientes con proBNP por encima del p75 (72,63 pg/ml) presentaron RAA, asociándose significativamente (VS 9,8%; $p=0,004$, OR 4,0 IC 95% 1,6–9,6) (figura 43).

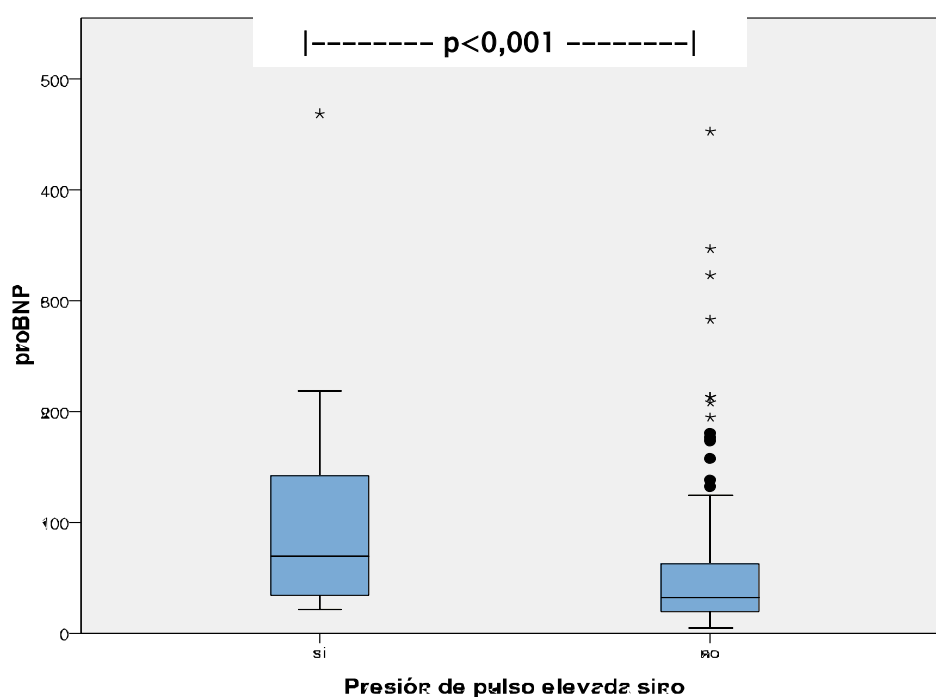


Figura 43: Diagrama de cajas. Presencia de RAA en función de la cifra de NT-proBNP.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de PCR, IL-6, LpPLA-2, fibrinógeno, dímero-D ni CK-Mb.

Tabla 22: Diferencias entre marcadores inflamación y trombosis en función de la presencia o no de RAA.

BIOMARCADORES		PPULSO ELEVADA		PPULSO NORMAL		P	OR	IC 95%
INFLAMACIÓN / TROMBOSIS		RECuento	%	RECuento	%		cruda	
- PCR US (mg/L) ϕ		0,14 (0,06-0,42)		0,16 (0,07-0,42)		0,739		
> p75 (0,43)	SI	2	14,3	12	85,7	0,967	0,9	0,2-4,6
	NO	26	14,7	151	85,3			
- IL 6 (pg/ml) ϕ		1,9 (1,9-2,4)		1,9 (1,9-2,9)		0,518		
> p75 (2,93)	SI	9	11,1	72	88,9	0,768	1,3	0,4-4,5
	NO	4	8,7	42	91,3			
- LpPLA-2 (ng/ml) ϕ		225 (182-273)		220 (189-261)		0,921		
Elevada (>235)	SI	7	13,2	46	86,8	0,859	0,9	0,3-2,5
	NO	12	14,3	72	85,7			
-Fibrinóg. (mg/dl) ϕ		308 (255-378)		321 (266-371)		0,657		
> p75 (371)	SI	6	14,3	36	85,7	0,926	1,1	0,4-2,9
	NO	17	13,7	107	86,3			
- Homocisteína (μ mol/L) ϕ		12 (11,5-16,9)		10,1 (8,8-12,4)		0,008		
Elevada (15)	SI	5	31,3	10	68,8	0,042	3,7	1,2-12,5
	NO	12	10,9	98	89,1			
- Díim-D (ng/ml) ϕ		249 (85-442)		174 (76-318)		0,092		
> p75 (333) #	SI	9	22,5	31	77,5	0,101	2,1	0,9-5,3
	NO	15	12	110	88			
- CK-Mb (ng/ml) ϕ		0,8 (0,1-1,9)		3,5 (0,1-1,6)		0,975		
> p75 (1,62)	SI	7	12,1	51	87,9	0,806	0,9	0,3-2,5
	NO	10	13,5	64	86,5			
- pro-BNP (pg/ml) ϕ		69 (31-142)		32 (19-63)		0,001		
> p75 (72,63) #	SI	12	30	28	70	0,004	4,0	1,6-9,6
	NO	13	9,8	120	90,2			

*Expresado como media(DE). T de student. ME: diferencia de medias + IC95%.

Prueba de Chi cuadrado. Medida del efecto: OR (IC 95%).

ϕ Expresado como mediana. Prueba de la mediana.

ϕ Expresado como mediana. Prueba Mann-Whitney. ME: OR calculado sobre la mediana.

3.4. Riesgo cardiovascular.

En la tabla 23 se muestran las diferencias en cuanto a la predicción de riesgo cardiovascular en ambos grupos de pacientes, utilizando para ello la estratificación mediante los niveles de PCR y las escalas Framingham y SCORE.

Tabla 23: Diferencias en la predicción de RCV en función de la presencia o no de RAA.

RCV ELEVADO		PPULSO ELEVADA		PPULSO NORMAL		P	OR	IC
		Recuento	%	Recuento	%		cruda	95%
IMTc								
• >= p75 (elevado)		11	18,6	48	81,4	0,397	1,4	0,6–3,2
• < p75 (no elevado)		20	13,9	124	86,1			
PCR _ RCV (mg/dl)								
4.	Bajo < 0,1	12	15,6	65	84,4	0,866		
5.	Intermedio 0,1–0,3	8	15,7	43	84,3	0,988	1,0	0,4–2,6
6.	Alto > 0,3 mg/dl	8	12,7	55	87,3	0,628	1,3	0,5–3,3
FRAMINGHAM ϕ								
(Cumplen todos valores)								
- Risk _ COL		7 (4,3 – 12,3)		5 (3 – 8)		0,025	1,8	0,8–4,1
>=10%		12	22,6	41	77,4			
< 10 %		21	13,7	132	86,3			
• Risk _ LDL		7 (4 – 9)		4 (2 – 7)		0,021	1,4	0,6–3,5
>=10%		7	20	28	80			
< 10 %		26	15,2	145	84,8			
SCORE ϕ								
- Alto	SI	7	25,9	20	74,1	0,151	0,5	0,2–1,2
	NO	25	14,1	152	85,9			

ϕ Expresado como mediana. Prueba Mann-Whitney. ME: OR calculado sobre la mediana.

Se objetivó que los pacientes con RAA presentaron un RCV estimado más elevado, medido éste con la escala Framingham (mediana 7% (4,3-12,3) VS 5% (3-8); $p=0,025$). El porcentaje de pacientes con RAA en aquellos con riesgo elevado fue de un 22,6% ($\geq 10\%$) calculado con colesterol total (VS 13,7 %; $p=0,134$) y de un 20 % calculado con cLDL (VS 15,2%; $p=0,457$).

Dichos hallazgos son superponibles a los obtenidos con la escala SCORE, presentando RAA una cuarta parte de los paciente con un riesgo elevado (25,9% VS 14,1%; $p=0,151$: OR 0,5 IC95% 0,2–1,2).

Por otro lado, no se objetivaron diferencias en relación al cálculo del RCV mediante los niveles de PCR ni con la presencia de ECVs medida mediante el IMT carotídeo. De aquellos pacientes que presentaron ECVs definida como IMTc por encima del p75, el 18,6% presentaron RAA, frente a un 13,9% de los pacientes sin ECVs ($p=0,397$; OR 1,4 IC 95% 0,6–3,2).

4.- ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA PRESENCIA DE RIGIDEZ ARTERIAL AUMENTADA EXPRESADA COMO PRESIÓN DE PULSO (PPULSO) ELEVADA:

Para el análisis multivariado se ajustó un modelo de regresión logística (variable dependiente presencia de PP elevada), introduciendo en el modelo aquellas variables que en el análisis univariado fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) y/o clínicamente relevantes (variables relacionadas con FRCV, variables relacionadas con la infección por VIH y niveles de biomarcadores).

Las variables que se incluyeron fueron:

- Edad en 3 categorías: <42, 43–50 y > 51 años.
- Sexo.
- Deterioro de función renal.
- NT-pro-BNP >p75 (72,63 pg/dl).
- Años de tratamiento con TARGA.
- CV detectable.
- Riesgo CV alto a los 10 años mediante Framingham (LDL).

Al ajustar dichas variables, 138 pacientes fueron incluidos en el análisis multivariado.

En la tablas 24 y 25 se muestran los resultados del análisis multivariado.

Tabla 24: Modelo de regresión logística para las variables relacionadas con la presencia de RAA: MODELO EXPLICATIVO PARA LOS AÑOS DE TARGA.

Modelo de regresión logística		p	OR cruda	I.C. 95,0% OR	
				Inferior	Superior
Modelo Inicial	Años_TTO_Targa	0,681	1,2	0,5	2,7
	Risk_Idl_10	0,457	1,4	0,6	3,5
	CV50	0,026	0,3	0,1	0,9
	proBNPp75_REC	0,004	4,0	1,6	9,6
	DETR_FUNCIONAL	0,052	3,4	1,0	12
	Sexo	0,724	1,2	0,4	3,8
	Edad_3_Cat	1,000			
	Edad_3_Cat(1)	0,088	1,1	0,4	2,6
	Edad_3_Cat(2)	0,628	0,8	0,3	2,0
Modelo Final	Variables	p	OR	I.C. 95,0% para OR	
				Inferior	Superior
	Años_TTO_Targa	0,741	1,2	0,4	3,5
	Risk_Idl_10	0,250	2,0	0,6	6,2
	CV50	0,392	0,6	0,2	2,1
	proBNPp75_REC	0,010	3,7	1,3	10,4
	DETR_FUNCIONAL	0,362	0,1	0,4	1,4
	Sexo	0,461	2,2	0,3	18,1
	Edad_3_Cat	0,970			
	Edad_3_Cat(1)	0,821	1,2	0,3	4,2
Edad_3_Cat(2)	0,813	1,2	0,3	4,3	

Hemos construido un modelo explicativo de regresión logística para demostrar si el tratamiento de forma prolongada con TARGA (10 o más años) explicaría el aumento de forma anormal la PP en pacientes con infección por VIH. En la estrategia de construcción del modelo, como se observa en la Tabla 24, se ha introducido de forma inicial las variables que resultaron significativas en el modelo crudo. Pues bien, al introducir en el modelo el tratamiento con TARGA y ajustarse por cada una de las variables elegidas, todas las variables pierden las diferencias estadísticamente significativas, salvo el aumento del NT-proBNP, lo que nos indica que, en nuestro estudio, los años de tratamiento con TARGA no explicaría el aumento de la PP.

Tabla 25: Modelo de regresión logística para las variables relacionadas con la presencia de RAA: MODELO EXPLICATIVO PARA EL NT-proBNP.

Modelo de regresión logística		p	OR cruda	I.C. 95,0% OR	
				Inferior	Superior
Modelo Inicial	proBNPp75_REC	0,004	4,0	1,6	9,6
	Risk_Idl_10	0,457	1,4	0,6	3,5
	CV50	0,026	0,3	0,1	0,9
	Años_TTO_Targa	0,681	1,2	0,5	2,7
	Años_Infec_VIH_2 Cat	0,248	1,7	0,8	3,6
	DETR_FUNCIONAL	0,052	3,4	1,0	12
	Edad_3_Cat	1,000			
	Edad_3_Cat(1)	0,088	1,1	0,4	2,6
	Edad_3_Cat(2)	0,628	0,8	0,3	2,0
Modelo Final	Variables	p	OR	I.C. 95,0% para OR	
				Inferior	Superior
	proBNPp75_REC	0,018	3,482	1,2	9,8
	Det_Fun_REC	0,170	0,401	0,1	1,5
	Constante	0,000	0,122		

Por otro lado, hemos construido otro modelo explicativo de regresión logística para demostrar si el aumento del NT-proBNP por encima del p75 explicaría el aumento de forma anormal la PP en pacientes con VIH. En la estrategia de construcción del modelo, como se observa en la Tabla 25, se ha introducido de forma inicial las variables que resultaron significativas en el modelo crudo. Se realizó la introducción de cada una de las variables significativas y se comprobó que no provocaban una variación de la OR de la PPulso superior al 10%, resultando el mejor modelo final el que se refleja en la Tabla 25. En éste se ha comprobado, después de ajustarse por el deterioro de función renal, que las personas con NT-proBNP elevado tienen 3,482 (IC 1,2–9,8) veces más probabilidades de tener una PP elevada que los pacientes sin un aumento del NT-proBNP. De esta manera, se puede considerar al NT-proBNP marcador de riesgo independiente de rigidez arterial en pacientes con infección por VIH.

VI.– DISCUSIÓN.

VI.- DISCUSIÓN

1.-DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA.

Al igual que en otras series de pacientes con infección por VIH ²⁶⁰ (tabla 26), los pacientes eran predominantemente varones (85,6%) jóvenes (mediana de edad de 46 años), siendo el tabaquismo el FRCV clásico más prevalente en nuestra muestra.

Tabla 26: Prevalencia y etiopatogenia de los FRCV en pacientes con infección por VIH ²⁶⁰.

	Número de pacientes	Varones (%)	Edad (años)	IMC superior a 30 (%)	Tabaco (%)	HTA (%)	Diabetes (%)	Dislipidemia (%)	Lipodistrofia (%)
DAD ⁴	17.852	76	39	3,5	51,5	8,5	2,5	–	25,4
DAD 2007 ⁵	23.437	75,9	43	5,2	71,9	23,8	5,4	48,6	–
APROCO ⁸	223	81	–	17% superior a 25	56,6	5,2 ^a	2	–	–
Palacios et al ¹⁸	95	82	40	Media de 23	68	7,3/26 ^b	–	–	–
MACS ¹⁴	5.578	100	32,6	23,9	39,2	5,9/5,9 ^c	–	–	–
	–	–	–	–	–	7,3/8,0 ^d	–	–	–
Gazzaruso et al ¹⁹	287	70,7	41,1	–	–	34,2	–	–	41,1
APROCO-MC ¹⁹	614	80	63% > 34	–	–	–	6	58,4	62%
Kaiser Permanente ¹⁷	4.159	100	35 a 64	–	18,8	18	7,2	21,5	–
Triant et al ⁷	3.851	70	38	–	–	21,2	11,5	23,3	–
Martínez et al ⁴⁰	3.199	73	40	5,8	64,4	22,5	8	62,4	36,9
Jericó et al ^{20,41}	710	72	42	Media de 23,4	69,5	13,1	4,3	–	36,6

APROCO: Antiprotéasas Cohorte; DAD: Data Collection of Adverse effects of anti-HIV Drugs; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; MACS: Multicenter AIDS Cohort Study.

^a Definición HTA: 160/95 mmHg.

^b 7,3% pacientes HTA antes del tratamiento y 26% a las 48 semanas.

^c Presión arterial sistólica (PAS)/presión arterial diastólica.

^d Prevalencia al inicio de la presión arterial sistólica (PAS) y de la presión arterial diastólica (PAD): 5,9 y 5,9%, respectivamente; y después del seguimiento, la PAS y la PAD: 7,3 y 8,0%, respectivamente.

El porcentaje de fumadores y de diabéticos fue similar al encontrado en población española (46,6% vs 41,1% y 9,3% vs 10%, respectivamente), datos que contrastan con otros estudios en los que la prevalencia de ambos es mayor a la de la población general. Sin embargo, hemos encontrado diferencias en la prevalencia de algunos de los FRCV clásicos con respecto a lo descrito en población española³⁵⁶. Hallamos una menor prevalencia de hipertensión arterial en los sujetos con VIH (18,4% vs 34%) y de obesidad (2,4% vs 20%); de acuerdo a la mayoría de estudios (tabla 17), la frecuencia de hipercolesterolemia, también fue mayor (40,8% vs 23%).

Por otro lado, en comparación con la epidemia de **obesidad** que presenta la población general, la prevalencia de obesidad es baja en la población infectada por el VIH, el 3,9% en la Swiss HIV Cohort Study³⁵⁷. Nuestra serie es en este aspecto similar a otras descritas en población VIH, con un IMC en rango normal.

La prevalencia de **HTA** en pacientes con infección por VIH oscila entre el 8 y el 28%^{197,358,358,359} y su frecuencia aumenta con la edad³⁶⁰. Al comparar la prevalencia de HTA en pacientes infectados por VIH con la población general, así como en pacientes naïve frente a los que se encuentran en TARGA, los resultados son contradictorios. Varios estudios encontraron una prevalencia similar²³⁶ o mayor³⁶¹ en el grupo control VIH negativo con respecto a los pacientes con infección por VIH que inician TARGA. Sin embargo, los datos de la mayoría de estudios realizados hasta ahora no apoyan una mayor prevalencia de HTA en pacientes con infección VIH, con o sin TARGA, respecto a la población general¹².

Sattler et al³⁶² analizaron los valores de PA obtenidos en el seguimiento de 42 pacientes infectados por el VIH y lipodistrofia, 42 pacientes infectados con el VIH sin ella y 13 sujetos sin VIH. Los pacientes con VIH con lipodistrofia presentaron respecto a aquellos sin lipodistrofia mayor prevalencia de HTA (74 % frente al 48 %), valores medios de PAS (129 ± 10 mmHg frente a 119±13 mmHg) y PAD (77±10 mmHg frente a 72 ± 10 mmHg), así como de valores máximos de PAS (153 ± 17 mmHg frente a 144 ± 15 mmHg) y PAD (92 ± 10 frente a 87 ± 9 mmHg). El riesgo de desarrollo de HTA se relacionó con la presencia de antecedentes familiares de hipertensión, así como con el índice cintura/cadera. Para la totalidad de participantes infectados por el VIH hubo

mayor porcentaje de HTA, con predominio de elevación sistólica respecto a la población sin VIH (71 % frente al 43% para PAS y 43 % frente al 21 % para PAD).

En la cohorte D:A:D²⁴, la prevalencia basal de HTA en pacientes con infección VIH fue del 10,4%, incrementándose al 18,7% tras una mediana de 6 años de seguimiento. Los factores de riesgo que se asocian a desarrollo de HTA en pacientes con infección por VIH son: incremento de la edad; sexo masculino; índice de masa corporal (IMC) elevado; cifras mayores de PA basal; colesterol total elevado, y lipodistrofia clínica. En este estudio, tomando como referencia a los pacientes naïve, todos los regímenes de TARGA presentaron el mismo riesgo de asociarse con HTA, si bien en el análisis multivariante no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la existencia de HTA y TARGA, concluyendo que el TARGA por si sólo no era suficiente para causar HTA. Este hecho podría explicarse, al igual que en otros estudios^{363,364} por la fuerte asociación entre la HTA y otros FRCV como la edad, el sexo y el IMC, así como la presencia de dislipemia y lipoatrofia ^{363,365}.

La prevalencia de **síndrome metabólico** en nuestro estudio fue similar a la encontrada en otros estudios españoles³⁶⁶, sin embargo fue superior a la encontrada en otro estudio previo que comparaba pacientes con infección por VIH con una población de sujetos sanos, emparejados por IMC (13,1% frente a 3,2%). Este hecho podría explicarse por la mayor frecuencia de dislipemia y resistencia insulínica relacionadas con la lipodistrofia en los pacientes con VIH³⁶⁷. El porcentaje de pacientes con lipodistrofia fue del 37,3%, cifra similar a la encontrada en otros estudios ^{365, 366}.

El aumento en la frecuencia de síndrome metabólico y lipodistrofia que se ha observado en los pacientes con infección por VIH se debe fundamentalmente al efecto directo del TARGA sobre el metabolismo lipídico (en particular los ITIAN y los IP), la disfunción endotelial y adipocitaria y la activación de citocinas proinflamatorias. Para su prevención la única posibilidad consiste en utilizar esquemas terapéuticos con fármacos con poca toxicidad sobre el metabolismo lipídico.

2.- ANÁLISIS DEL Aix COMO VARIABLE CONTINUA:

El Aix se correlaciona directamente con la **edad**, objetivándose un incremento del mismo según se envejece ³⁰⁷. Por otro lado, la mediana de edad de nuestra muestra es similar a la de otros estudios ³⁴⁶⁻³⁴⁹. Al diagnóstico de infección por el VIH en el año 2010 en nuestro país³⁶⁸ fue de 30 años, siendo notificados 930 casos, con una mediana de edad total de 42 años, datos que son muy similares a los encontrados en el resto de Europa. De esta manera, podemos considerar, que la población con infección por VIH es una población relativamente joven, con lo que los estudios de RCV, en cierto sentido, no se pueden comparar con los realizados en población general, los cuales se llevan a cabo en pacientes con FRCV tradicionales, asociados éstos a su vez, a mayor edad. Además, como se ha comentado anteriormente, existen múltiples factores, además de los tradicionales, que incrementan el RCV en los pacientes con infección por VIH como son el estado inflamatorio crónico asociado a la propia infección y el efecto del TARGA.

En nuestro estudio se objetiva también una clara relación entre el Aix y el sexo, siendo su valor más elevado en **mujeres**, como confirman otros estudios ^{315, 328}. Una explicación podría deberse a la menor estatura en las mujeres, hecho que haría que la sangre tuviese que recorrer menos distancia desde el corazón hasta las arterias periféricas, llegando así antes las ondas de reflexión en el ciclo cardiaco, con lo que se produciría un incremento de la PAS.

En cuanto a los FRCV clásicos, los únicos que se correlacionaron con valores mayores de Aix fueron el tabaco y la cifra de triglicéridos. El **tabaco** provocaría disfunción endotelial y vasoconstricción, aumentando así la rigidez arterial ^{315,328}. En otros estudios este hecho no ha quedado demostrado, sin embargo, la prevalencia de tabaquismo en éstos era menor ³⁴⁶⁻³⁴⁹. En los pacientes con infección por VIH se producen alteraciones en el perfil lipídico desde el inicio de la misma, siendo una de ella el aumento de los **triglicéridos**. Además, en este sentido, hay que tener en cuenta el efecto del TARGA, siendo los IP el grupo farmacológico que con mayor frecuencia se asocia a hipertrigliceridemia ¹⁹⁷⁻²⁰⁶. Estudios similares también han relacionado la hipertrigliceridemia y la presencia de RAA en pacientes con infección por VIH ^{260,347}.

Por otro lado, aunque en el análisis del Aix como variable continua no se ha hallado asociación con la presencia de DM, sí ha existido una débil correlación tanto con la glucemia y la HbA1c como con los niveles de insulina y HOMA. También con la presencia de coinfección por VHC.

La **insulin-resistencia** (IR) aparece en un 25–30 % de los pacientes infectados por el VIH, estimándose la incidencia de DM en esta población en un 2–8 %^{369,370}. Así mismo, se ha objetivado un aumento de probabilidad de hasta 4–5 veces de desarrollar DM en los pacientes VIH.

La propia infección por el VIH induce cambios inflamatorios crónicos objetivándose un aumento de la activación de marcadores endoteliales, independientemente de la terapia antirretroviral y de la lipoatrofia. No obstante, se ha demostrado que en el tejido adiposo se producen citoquinas proinflamatorias, como la proteína C reactiva (PCR) y la interleukina – 6 (IL–6), asociándose también un incremento de las mismas con la insulinoresistencia. Por otro lado, la insulinoresistencia es un efecto adverso establecido entre los distintos tratamientos antirretrovirales disponibles, especialmente de los inhibidores de la proteasa (IP)³⁷¹. Su prevalencia en pacientes con VIH/SIDA que están recibiendo un tratamiento que no contiene IP es aproximadamente de un 20 %, mientras que en aquellos que sí los incluyen aumenta hasta un 60–85% . Además de los IP, los Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (ITIAN) pueden aumentar también la resistencia periférica a la insulina por la lipodistrofia secundaria que inducen al disminuir la producción de adiponectina, correlacionándose ésta inversamente con los niveles de insulina y con el acúmulo de grasa hepática.

En la mayoría de estudios acerca de la rigidez arterial en pacientes con infección por VIH no se objetivan diferencias en la cifra de los distintos parámetros que miden el perfil glucémico, así como tampoco en la prevalencia de DM en los pacientes con RAA^{346–350}.

La **hepatitis crónica por el VHC** es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los individuos infectados por el VIH en los países desarrollados. Un estudio relaciona dichas infecciones con un aumento de la RA medida mediante el análisis de la onda de pulso³⁷². La infección por VIH se asoció de forma significativa con una reducción en la elasticidad de las grandes arterias ($-2,55 \text{ mL/mmHg} \times 10$; $p= 0,02$) y también de las pequeñas ($-1,50 \text{ mL/mmHg} \times 100$; $p= 0,02$) y la coinfección por el VHC con una reducción de la elasticidad de las pequeñas arterias, sin alcanzar valores significativos en el caso de las grandes. En nuestro estudio hemos encontrado correlación entre los valores de Aix y la infección por VHC, sin existir asociación significativa al compararse los grupos de pacientes con y sin RAA.

Con respecto a los **biomarcadores de inflamación y trombosis**, solo el NT-proBNP se correlacionó de forma moderada con el aumento del Aix (este hallazgo se comentará más adelante en el análisis comparativo).

En cuanto a las variables **relacionadas con la infección por VIH** tanto los años de evolución de la enfermedad como el tiempo acumulado de tratamiento se relacionaron con un aumento del Aix. Este hallazgo se confirma en unos estudios ^{346, 349} pero no en otros ³⁴⁸, siendo las cohortes de pacientes similares. Por otro lado, también se relacionó el aumento del Aix con el número total de linfocitos CD4 (no con el valor nadir), así como con la presencia de CV indetectable. Estos datos se desarrollarán también en el apartado siguiente.

La existencia de una correlación moderada entre la presencia de RCV elevado a los 10 años (Framingham y SCORE) y el aumento del Aix, queda

también manifiesta en nuestro estudio. En este sentido, se podría valorar en futuros estudios, utilizar un valor concreto Aix como posible marcador de RCV.

3.-PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH Y PRESIÓN DE PULSO ELEVADA.

Entre los principales resultados de nuestro estudio cabe destacar que todos los **pacientes con infección por VIH** que presentaron RAA se encontraban en TARGA, presentando valores de CD4 > 500 (mediana de 607) y CV indetectable la mayoría de ellos (91,6%).

Así, en respuesta a nuestra hipótesis (“Los pacientes con peor control de la infección por VIH presentan menor distensibilidad arterial”), aquellos pacientes con mejor control tanto inmunológico como replicativo son los que presentarían mayor rigidez arterial.

Queda demostrado tanto en los estudios de interrupción de tratamiento²⁵ como en otros comparativos ^{263, 267, 270}, que el iniciar el TARGA con cifras nadir de **CD4** mayores de 350 céls/ml reduciría la aparición de rigidez arterial³⁷³ en los pacientes con infección por VIH, ayudando a prevenir así la aparición de eventos CV ³⁵⁰.

De acuerdo con todas las guías (DHHS³⁷⁴, EACS³⁷⁵ y GESIDA³⁷⁶), la tendencia actual es iniciar la terapia antirretroviral con niveles de CD4 en torno a 500 céls/ml. En este sentido, se reflejaría la importancia en el control de la infección por VIH, a expensas, eso sí, del efecto deletéreo del TARGA en relación a la aparición de alteraciones metabólicas que pudieran aumentar el RCV en estos pacientes. En nuestro estudio, a diferencia de otros ³⁴⁵⁻³⁴⁸, no se relacionó la presencia de RAA con la duración de la infección ni con el tiempo

acumulado de tratamiento, independientemente del grupo farmacológico empleado, sobre todo los NRTI ^{345,346,348} y los IP ^{345,347,348}.

Con respecto a la presencia de otros FRCV, los pacientes con RAA de nuestra cohorte se caracterizaron por presentar mayores cifras de PAS y de triglicéridos así como hipertrigliceridemia con mayor frecuencia. No se encontraron diferencias en variables como la edad, el sexo o la presencia de otros FRCV clásicos.

Hay muy pocos estudios sobre HTA e infección por VIH en la era anterior al TARGA. Tan sólo hay un trabajo³⁷⁷ que evaluó las variaciones de la presión arterial sistólica (PAS) por cada año de seguimiento a pacientes que se encontraban en aceptable situación clínica e inmunológica. Se objetivó un incremento anual de la cifras de PAS comparado con la población general fue menor (0,2 frente a 0,6mmHg por año). La mayoría de los estudios epidemiológicos realizados en la era post-TARGA incluyen a la HTA como una variable recogida en la historia clínica, pero no es posible hacer comparaciones entre estudios dada la ausencia de protocolos estandarizados a la hora de medirla, así como a la presencia de diferentes definiciones de hipertensión. Al igual que en nuestro estudio, otros también relacionan la presencia de una mayor PAS con un aumento de la rigidez arterial, medida ésta tanto mediante la VOP ³⁴⁵ como mediante el GIMc ^{285,378}. No obstante en otros estudios esta relación no se objetiva^{18,379}.

No se objetivaron diferencias significativas en cuanto al perfil lipídico, salvo para la cifra de **triglicéridos**. Varios estudios ponen de manifiesto una clara relación entre la hipertrigliceridemia y la presencia de ECVs medida mediante el GIMc^{18,263,370,380,381} y con una mayor VOP ³⁴⁵.

Uno de los cambios metabólicos que se produce en la infección por VIH, con o sin tratamiento, es la **hipertrigliceridemia**, siendo la anomalía metabólica que con mayor frecuencia se asocia al TARGA ¹⁹⁶. En general, suele observarse predominantemente en los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa, sobre todo en los que reciben ritonavir y lopinavir/ritonavir ¹⁹⁸⁻²⁰². Las causas: aumento de la síntesis hepática de triglicéridos, disminución de la catabolización periférica de los mismos al reducirse la actividad de la lipoproteinlipasa, efectos de la propia infección por VIH, así como el tratamiento con IPs (asociado con mayor progresión de lesiones ateroscleróticas en carótida^{277,372}). Además, habría que tener en cuenta un posible menor uso de fibratos en el tratamiento, siendo las estatinas el fármaco de elección para el tratamiento de la dislipemia en estos pacientes.

Se ha observado que la elevación de triglicéridos en fases precoces de la infección por VIH se relaciona con una más rápida caída en el recuento de linfocitos CD4+, por lo que podría considerarse un marcador independiente de progresión de la enfermedad³⁸². Así mismo, distintos autores han señalado la utilidad de los niveles séricos de triglicéridos como índice pronóstico de supervivencia en pacientes con SIDA, relacionando los mayores niveles de triglicéridos con la menor supervivencia³⁸³.

Por otro lado, los pacientes con RAA se caracterizaron por presentar niveles elevados de homocisteína ($> 15 \mu\text{mol/L}$) (29,4% VS 9,3%; $p=0,042$: OR 3,7 IC 95% 1,2-12,5) y de NT-pro-BNP ($\geq p75$ [72,63 pg/dl] 48% vs 18,9%; $p=0,004$: OR 4,0 IC95% 1,6-9,6).

La **hiperhomocisteinemia** constituye un factor de RCV en los pacientes con VIH según demuestran varios estudios ⁷¹⁻⁷², relacionándose con el tabaquismo, la HTA y la resistencia insulínica⁷⁶. En un estudio ³⁷³ fue factor predictor independiente de GIMc mayor de 1 mm, sin relacionarse éste con el tiempo de evolución de la infección por VIH ni con la exposición al tratamiento.

En nuestro estudio el **NT-proBNP** es un marcador de riesgo independiente para la presencia de RAA. Varios estudios ponen de manifiesto su relación con el incremento del RCV en la infección por VIH ^{92,93}, considerándose, según algunos, factor predictor independiente de ECV en estos pacientes ⁹⁵.

Niveles elevados se han observado en pacientes en los que se interrumpió del tratamiento y desarrollaron eventos CV ⁹⁶. En los individuos que no presentaron dichos eventos, los mayores niveles de NtproBNP se relacionaron con:

- Mayor edad ($P < 0.0001$).
- Mujeres ($P = 0.03$).
- Coinfección con VHB/C ($p = 0.003$).
- ECV previa ($P = 0.02$).
- Anormalidades ECG ($P = 0.0002$).
- Tratamiento que disminuye proBNP ($P < 0.0001$).
- Niveles elevados también de IL-6 ($r = 0.24$, $P < 0.0001$) y D-dímero ($r = 0.19$, $P = 0.0006$); no con PCR-US ($r = 0.06$, $P = 0.29$).
- Niveles creatinina ($r = 0.18$, $P = 0.002$), inversamente con eGFR ($r = 0.24$, $P < 0.0001$).

Aunque la activación crónica del sistema inmune asociada a la translocación bacteriana que se produce en la infección por VIH puede incrementar los niveles de NTproBNP⁹⁷⁻¹⁰¹, la mayoría de estudios concluyen que dicho aumento se relaciona bien con la mayor prevalencia de otros factores de RCV, como el tabaquismo, la HTA o la diabetes, o bien con un empeoramiento de la función renal^{94,102,103} o la coinfección por VHC⁹⁴. Son necesarios estudios comparativos con controles sanos y longitudinales en pacientes con infección por VIH con un mayor tamaño muestral, con el fin de dilucidar los posibles mecanismos por los que el NTproBNP, tanto estando sus niveles en rango normal como elevado, aumenta el RCV en estos pacientes, incidiendo además en su valor como factor predictor de eventos CV.

Con respecto a otros biomarcadores séricos, a diferencia de otros estudios⁴⁷⁻⁴⁹, no se encontró relación entre la presencia de RAA y valores de PCR elevados, siendo éste el marcador de RCV con un mayor cuerpo de evidencia para su uso como predictor de ECV⁵². Tampoco se encontraron diferencias en los valores de IL6^{25, 39}, D-dímero²⁵ ni de la Lp-PLA2, una enzima específica de inflamación vascular implicada en la formación de placas de ateroma inestables y que es objeto de intensa investigación en la actualidad.

En cuanto al **cálculo del RCV**, aunque en la población española se recomienda emplear el modelo SCORE para la estratificación del RCV, en los pacientes con infección por VIH la mayor parte de los estudios se han realizado con la escala de Framingham. Los pacientes con RAA presentaron mayor riesgo CV en general, pero no se observaron diferencias con respecto a los que tenían la presión de pulso normal en el riesgo calculado a los 10 años.

Este hecho puede deberse a que, además de ser en general una población joven (la edad tiene mucho peso en el modelo), en estas tablas no se tienen en cuenta otros muchos factores que pueden contribuir al aumento del RCV en estos pacientes, con lo cual se estaría subestimando el riesgo real de presentar un evento CV en los próximos 10 años. Sería necesario crear métodos de evaluación del RCV que incluyesen otros parámetros adaptados a los pacientes con infección por el VIH, con el fin de establecer las medidas preventivas adecuadas en el momento más oportuno, ya que si se subestima dicho riesgo, estas medidas, probablemente, se estén tomando de manera tardía, cuando el proceso aterosclerótico ya está establecido.

4.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

4.1. Material y métodos:

– Diseño del estudio:

La limitación más importante proviene del propio diseño del estudio, al ser de corte o transversal, uno de los diseños básicos en epidemiología, y es un procedimiento no experimental. La valoración de la exposición (FRCV, VIH, tratamiento antirretroviral) se realiza en el mismo momento que la enfermedad (aumento de la presión del pulso), realizándose la evaluación en un corte determinado de tiempo, sin conocer así el rumbo que tomarán los acontecimientos. En consecuencia, no permite distinguir entre factores de riesgo de la enfermedad y factores pronósticos de la misma. No obstante, se pueden utilizar para la generación de hipótesis etiológicas que sean posteriormente comprobadas con otros tipos de diseños.

– Tamaño muestral:

Consideramos necesarios estudios con un tamaño muestral mayor con el fin de evitar posibles factores de confusión y sesgo, que permitan asegurar de algún modo que los datos obtenidos sean susceptibles de generalización al resto de la población.

– Representatividad de la muestra:

En cuanto a la representatividad de la muestra, se podría decir que sí representa a la población con VIH en nuestro país, donde por lo general, se trata de una población joven con mayor representación de algunos FRCV respecto a la población sana. Aunque la gran mayoría de los pacientes con infección por VIH conocida en nuestro país se encuentran en seguimiento y tratamiento en consultas similares a la nuestra, existe un gran número de pacientes con infección por VIH por diagnosticar a los que nuestros resultados pudieran no ser extrapolables.

4.2. Definición de rigidez arterial aumentada. Aplicabilidad clínica:

Otra limitación importante del estudio es el uso de un marcador subrogado indirecto de RA. La presión central en la Aorta, la PAS y el Aix dependen de la velocidad de la onda de pulso, de la amplitud de la onda reflejada y de la duración de la eyección del VI, mientras que la VOP representaría intrínsecamente la propia rigidez arterial. En este sentido, la PAS y el Aix serían más sensibles tanto a variaciones en la frecuencia cardiaca como al efecto de diversos tratamientos, lo que sugiere un efecto predominante en la onda de reflexión, pero no en la rigidez arterial. Además, la PP y PAS braquial pueden sobreestimar la PP y PAS central en sujetos jóvenes, ya que la influencia de la edad es mayor en el Aix antes de los 50 años, siendo la misma mayor en la VOP a partir de los 50 años ²⁹⁹.

Aún se esperan estudios de investigación longitudinales con gran número de pacientes y en diferentes poblaciones, para establecer los valores normales de los diferentes índices de rigidez arterial en el paciente individual, si bien el valor normal de VOP ≤ 12 m/seg se ha establecido recientemente ³¹².

Por tanto, la VOP (carótida–femoral) se considera la prueba “gold standard” para la medición de la rigidez arterial²⁹⁹. No obstante, el análisis de la morfología de la onda de pulso aporta información adicional acerca de la onda de reflexión, habiendo demostrado el Aix su valor predictivo de eventos CV en pacientes con enfermedad renal terminal, pacientes hipertensos y pacientes que se van a someter a una coronariografía percutánea.

La RA tiene un valor predictor de mortalidad CV por todas las causas tras ajustar por otros FRCV clásicos y por la escala Framingham, lo que sugiere que puede tener un valor adicional en la evaluación del RCV.

Una aplicación clínica importante es el hecho de que la rigidez arterial puede modificarse mediante distintas intervenciones, tanto no farmacológicas como farmacológicas (tabla 27).

Tabla 27: Medidas que reducen la rigidez arterial.

NO FARMACOLÓGICAS	FARMACOLÓGICAS
Ejercicio moderado	Antihipertensivos: diuréticos, alfa y betabloqueantes, IECA, antagonistas del calcio.
Dieta: baja en sal y grasas saturadas. – Ácido linoléico, pescado.	Tratamiento para la insuficiencia cardiaca: IECAs, nitratos.
Consumo ligero de alcohol	Hipolipemiantes: estatinas.
Terapia hormonal sustitutiva	Antidiabéticos orales: tiazolidionas.

Son necesarios estudios longitudinales que adopten una aproximación terapéutica con el fin de definir mejor el potencial beneficio de la disminución de la rigidez arterial.

→ Técnica de medición de la rigidez arterial:

Todas las mediciones se llevaron a cabo sobre soporte digital (Sphygmocor) según la metodología de la Sociedad Europea de Cardiología ²⁹⁹.

La determinación de la magnitud de las reflexiones requiere la medición simultánea y en el mismo sitio de las ondas de presión y flujo sanguíneo, lo cual es difícil de realizar en estudios clínicos no invasivos³⁸⁴.

Algunos inconvenientes del método: la presión de arteria braquial se usa en representación de la presión arterial radial, y al calibrar la presión de la onda central, puede introducir ligeros errores en la medición final. La función de transferencia que deriva a la onda de presión central, debe ser usada solo con registros de ondas de presión de miembros superiores, en donde las propiedades elásticas de la pared arterial permanecen relativamente constantes con la aterosclerosis o la edad.

No obstante, la tonometría por aplanamiento de la arteria radial permite calcular los distintos índices de presión central a través de algoritmos informatizados, siendo una técnica fácil de realizar y cómoda para el paciente, con la ventaja de que además reduce la variabilidad interobservador²⁰⁶.

4.3. NTproBNP y RAA:

Salvo las variables HTA y el deterioro de la función renal, no están recogidas en la base de datos otras posibles causas que incrementen los niveles de NtproBNP. En este sentido, se debería tener en cuenta la presencia de HTP (bien primaria asociada al VIH como secundaria a posible EPOC, dada la alta prevalencia de tabaquismo) o cirrosis hepática.

4.4. Deterioro renal incipiente y RAA:

Si bien uno de los objetivos del estudio era analizar la asociación entre el deterioro renal incipiente y la RAA, un importante problema fue que, si bien un gran número de trabajos han estudiado la relación entre enfermedad renal crónica y el RCV, no existen criterios establecidos para definir la presencia de deterioro renal incipiente. No obstante, tras una revisión exhaustiva de la literatura, sometimos diferentes definiciones al análisis estadístico, seleccionando la definición que obtuvo los mejores índices de clasificación de los sujetos.

4.5. Escalas de cálculo del RCV en pacientes con infección por VIH:

El conocimiento de la capacidad diagnóstica de las escalas de clasificación del RCV puede ayudar a la estratificación del RCV de pacientes con infección por VIH, sin embargo, los modelos de Framingham y SCORE podrían subestimar dicho riesgo, debiendo realizar otras pruebas no invasivas. En este sentido podría ser de utilidad la medida de la rigidez arterial como método de detección de individuos con alto riesgo CV con el fin de incidir en medidas de prevención y tratamiento.

5.- RELEVANCIA CLÍNICA: CONSIDERACIONES ACERCA DEL RCV EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.

El advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha incidido de forma radical en el manejo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De ser una enfermedad con una elevada letalidad a corto plazo se ha pasado a una situación de cronificación del proceso. Ello se ha acompañado de la aparición de problemas previamente no descritos en este tipo de pacientes, muchos de ellos relacionados con la propia TARGA. El efecto que sobre el endotelio ejerce la infección junto a la frecuente asociación de alteraciones lipídicas y del metabolismo hidrocarbonado ha despertado la preocupación en el impacto que sobre la morbimortalidad cardiovascular pudieran ejercer estas alteraciones a largo plazo en el paciente infectado por el VIH.

La información disponible sugiere que la infección por VIH no controlada y el estado proinflamatorio y de activación inmune asociado pueden favorecer la progresión de la arteriosclerosis. Los estudios de interrupción del tratamiento han sido fundamentales para dilucidar la importancia de la replicación viral en la activación inflamatoria. Los cambios en los biomarcadores inflamatorios y en la función endotelial descritos durante el TARGA supresor permiten anticipar que el control de la replicación viral puede ser beneficioso para frenar la aterogénesis. Los resultados clínicos observados en el estudio SMART sugieren que la supresión viral mantenida debería ser el objetivo deseable para prevenir episodios cardiovasculares en los pacientes infectados por el VIH.

El hecho de que muchos de los documentos comentados hayan surgido a partir del empleo generalizado de los esquemas terapéuticos antirretrovirales de alta eficacia plantea el interrogante de si el emerger de la patología cardiovascular en el paciente VIH es consecuencia de un efecto directo derivado del empleo de estos regímenes farmacológicos. Otra posibilidad es que la propia infección sea responsable de ello y que los TARGA, al aumentar la supervivencia, hayan permitido la expresión de unos procesos ya presentes en la era pre-TARGA, donde la elevada letalidad del VIH no daba tiempo suficiente para la expresión clínica del deterioro cardiovascular.

No contamos por el momento con una respuesta clara y definitiva, existiendo evidencias a favor de una y otra posibilidad. Lo más probable es que la combinación de los efectos que sobre el endotelio ejerce el VIH más las alteraciones metabólicas relacionadas con distintos regímenes antirretrovirales combinados con el propio virus dé como resultado final un aumento del riesgo cardiovascular individual. Lo que sí parece es que el riesgo cardiovascular en las distintas series de pacientes con VIH se relaciona con la presencia de factores de riesgo cardiovascular “clásicos”, fundamentalmente dislipidemia y tabaquismo.

Por todo ello, la investigación e identificación de los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que acontecen en los pacientes con infección por VIH, son fundamentales para establecer medidas de prevención primaria que disminuyan la incidencia de ECV en esta población.

VII.– CONCLUSIONES.

VII.- CONCLUSIONES.

- 1.- El 16% de la población estudiada de pacientes con infección VIH presenta rigidez arterial, definida como elevación del índice de aumento (Aix) superior a 2 DE de lo considerado normal para una persona con similar edad, sexo e índice de masa corporal.
- 2.- Los valores de Aix fueron superiores en mujeres, pacientes hipertensos, fumadores, encontrándose una correlación significativa con la edad.
- 3.- Se hallaron valores significativamente superiores de Aix en pacientes en tratamiento antirretroviral, con carga viral indetectable y con lipoatrofia. Se identificó una correlación significativa entre el Aix y los años de infección por VIH, la duración del tratamiento antirretroviral, los meses acumulados de tratamiento con análogos de nucleósidos y de inhibidores de la proteasa.
- 4.- Todos los pacientes con RAA se encontraban en tratamiento antirretroviral. No se encontró asociación entre la presencia de RAA y el tiempo de evolución de la infección por VIH, así como desde el inicio del TARGA; tampoco con respecto al grupo farmacológico empleado.
- 5.- Se observó una mayor frecuencia de rigidez arterial en aquellos pacientes que presentan una carga viral de VIH indetectable
- 6.- Los parámetros biológicos que presentaron una correlación estadísticamente significativa con Aix fueron: HOMA-r, cistatina-C, colesterol HDL, triglicéridos y NT-proBNP.


- 7.– Los pacientes con RAA presentaron cifras más elevadas de presión arterial sistólica, así como niveles superiores de triglicéridos, de homocisteína y de NT-proBNP.
- 8.– El análisis multivariable muestra que los niveles elevados de NT-proBNP se comportan como un marcador predictor independiente de RAA en pacientes con infección por VIH.
- 9.– Los pacientes con un mayor riesgo CV estimado tanto por la escala de Framingham (superior o inferior al 10% a los 10 años) como por SCORE (superior o inferior al 5% a los 10 años), presentan un Aix significativamente superior.
- 10.– La medición de la RA mediante el análisis de la morfología de la onda de pulso y la determinación del índice de aumento (Aix) podría ayudar a mejorar la caracterización y estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH. Es necesaria más investigación en este campo para confirmar los hallazgos del presente estudio.

VIII.– ANEXOS.


VIII.- AXEXOS

ANEXO 1

ESTIMACIÓN DEL RCV – ESCALA FRAMINGHAM.



FRAMINGHAM RISK SCORE to predict 10 year ABSOLUTE RISK of CHD EVENT
 ST ALBANS & HEMEL HEMPSTEAD NHS TRUST : CARDIOLOGY DEPARTMENT



This risk assessment only applies to assessment for **PRIMARY PREVENTION** of CHD, in people who do not have evidence of established vascular disease. Patients who *already* have evidence of vascular disease usually have a >20% risk of further events of over 10 years, and require vigorous **SECONDARY PREVENTION**. People with a Family History of premature vascular disease are at higher risk than predicted; Southern Europeans and some Asians may have a lower risk in relation to standard risk factors.

STEP 1: Add scores by sex for Age, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, BP, Diabetes and Smoking. (If HDL unknown, assume 1.1 in Males, 1.4 in Females)

Age		Total Cholesterol		HDL Cholesterol		Systolic BP		Diastolic BP					Diabetes		Smoking	
	M F	M	F	M	F	M	F	Male	<80	80-84	85-89	90-99	≥100	No	M	F
30-34	-1 - 9	<4.1	-3 - 2	<0.9	2 - 5	<120	0	0	0	1	2	3	3	No	0	0
35-39	0 - 4	4.1 - 5.1	0 0	0.9 - 1.16	1 2	120-129	0	0	0	1	2	3	3	Yes	2	4
40-44	1 0	5.2 - 6.2	1 1	1.17 - 1.29	0 1	130-139	1	1	1	1	2	3	3			
45-49	2 3	6.3 - 7.1	2 1	1.30 - 1.55	0 0	140-159	2	2	2	2	2	3	3			
50-54	3 6	7.2	3 3	≥1.56	-2 - 3	≥160	3	3	3	3	3	3	3			
55-59	4 7															
60-64	5 8															
65-69	6 8															
70-74	7 8															

Female

	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
<120	-3	0	0	2	3
120-129	0	0	0	2	3
130-139	0	0	0	2	3
140-159	2	2	2	2	3
≥160	3	3	3	3	3

If Systolic and Diastolic BP fall into different categories, use score from higher category

Categorisation of 10 year Risk of CHD Event	
Very Low risk	< 10%
Low risk	< 15%
Moderate risk	15-20%
High risk	> 20%

STEP 2: Use total score to determine Predicted 10 year Absolute Risk of CHD Event (Coronary Death, Myocardial Infarction, Angina) by sex

Total Score	≤-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
10 year Risk: Male	<2%	3%	3%	4%	5%	7%	8%	10%	13%	16%	20%	25%	31%	37%	45%	53%	53%	53%	53%	53%
10 year Risk: Female	<1%	2%	2%	2%	3%	3%	4%	4%	5%	6%	7%	8%	10%	11%	13%	15%	18%	20%	24%	27%

STEP 3: Compare Predicted 10 year Absolute Risk with "Average" and "Ideal" 10 year Risks, to give Relative Risks

Age	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74
"Average" Male	3%	5%	7%	11%	14%	16%	21%	25%	30%
"Ideal" Male	2%	3%	4%	4%	6%	7%	9%	11%	14%
"Average" Female	<1%	<1%	2%	5%	8%	12%	12%	13%	14%
"Ideal" Female	<1%	1%	2%	3%	5%	7%	8%	8%	8%

People with an absolute risk of ≥20% should be considered for treatment:

- with a Statin to achieve a Total Cholesterol <5 and/or LDL cholesterol <3.2
- with anti-hypertensives to achieve a BP ≤160/90 (ideally ≤140/80)

"Ideal" risk represents

Total Cholesterol = 4.1 - 5.1

HDL = 1.2 (Male), 1.4 (Female)

BP < 120/80

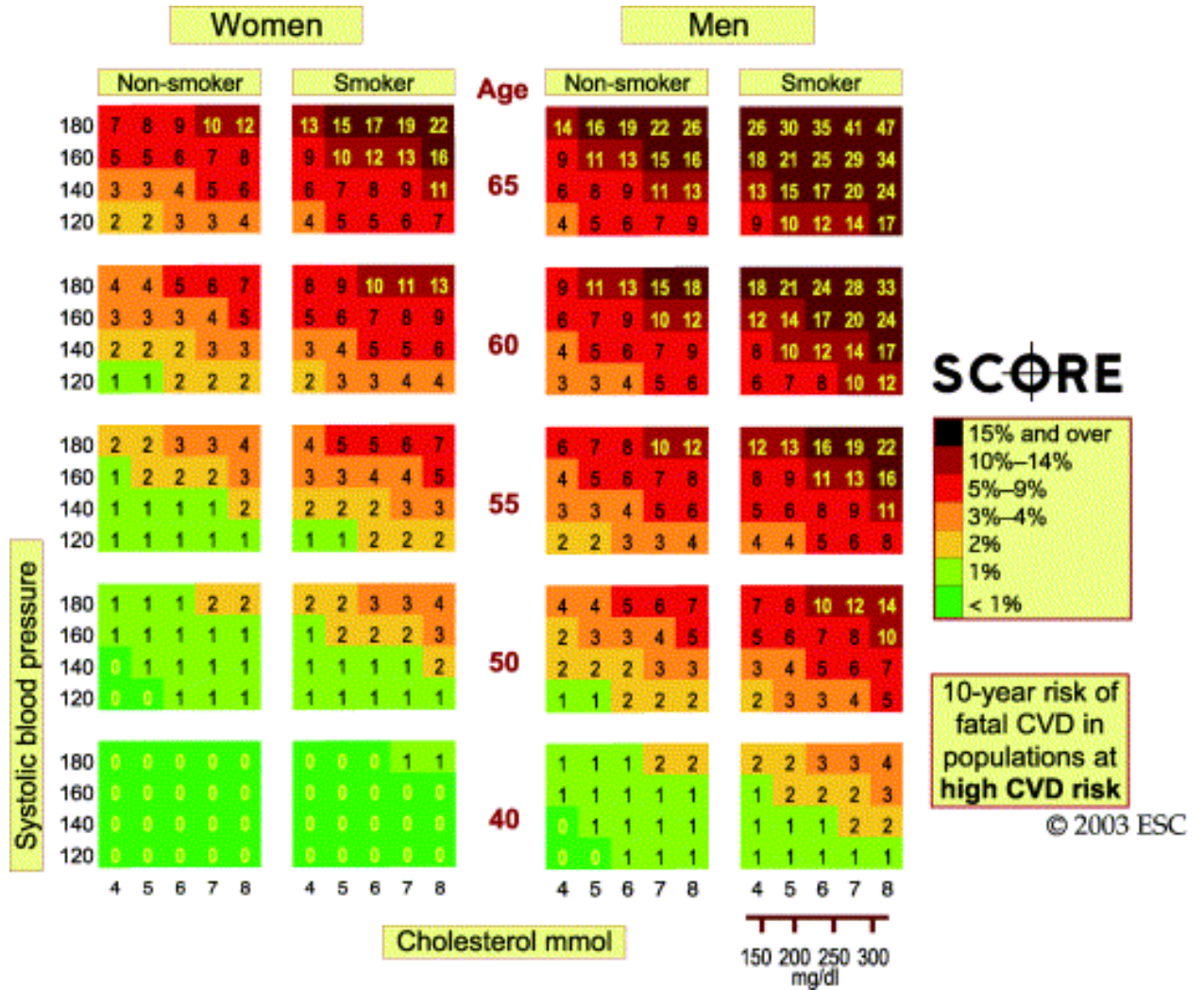
No Diabetes, Non Smoker

from Wilson PWF, et al Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-47

Dr John Bayliss

ANEXO 2

ESTIMACIÓN DEL RCV – ESCALA SCORE.



ANEXO 3

ESCALA DE LA OMS PARA DETERMINAR EL GRADO DE OBESIDAD SEGÚN EL IMC (Kg/m²)

Clasificación	IMC (kg/m ²)	
	Valores principales	Valores adicionales
Infrapeso	<18.50	<18.50
Delgadez severa	<16.00	<16.00
Delgadez moderada	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Delgadez aceptable	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Sobrepeso	≥25.00	≥25.00
Preobeso	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obeso	≥30.00	≥30.00
Obeso tipo I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obeso tipo II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obeso tipo III	≥40.00	≥40.00

ANEXO 4

EVALUACIÓN DE LA REDISTRIBUCIÓN GRASA SEGÚN LA LIPODYSTROPHY SEVERITY GRADING SCALE (LSGS)

Tipo	Localización	Grado	Paciente	Observador
Lipoatrofia	Cara	Ausente	0	0
		Leve	1	1
		Moderado	2	2
		Grave	3	3
	Brazos	Ausente	0	0
		Leve	1	1
		Moderado	2	2
		Grave	3	3
	Nalgas	Ausente	0	0
		Leve	1	1
		Moderado	2	2
		Grave	3	3
	Piernas	Ausente	0	0
		Leve	1	1
		Moderado	2	2
		Grave	3	3
	Abdomen	Ausente	0	0
		Leve	1	1
		Moderado	2	2
		Grave	3	3
Lipoacúmulo	Cuello	Ausente	0	0
		Leve	1	1
		Moderado	2	2
		Grave	3	3
	Mamas	Ausente	0	0
		Leve	1	1
		Moderado	2	2
		Grave	3	3

ausente = 0 = sin cambios apreciables

leve = 1 = apreciable sólo tras inspección detallada

moderado = 2 = fácilmente apreciable por el paciente y/o el médico

grave = 3 = fácilmente apreciable por un observador no entrenado.

La puntuación global es el valor medio de la suma de las puntuaciones dadas por el paciente y por el observador (mínimo: 0, máximo: 21).

ANEXO 5

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS

SEGÚN LA ADA 1997/OMS 1998.

Glucemia plasmática mayor o igual a 200 mg/dl en cualquier momento del día, junto a los síntomas cardinales de diabetes.

Glucemia plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl

Glucemia plasmática mayor de 200mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga de 75 gr de glucosa (SOG).

Intolerancia glucídica: glucemia plasmática tras 2 horas de SOG entre 140–199 mg/dl.

Glucemia basal alterada: glucemia basal entre 110–125 mg/dl.

Cualquiera de los criterios debe ser confirmado en un día diferente, con el mismo u otro criterio, salvo que se evidencie una descompensación hiperglicémica franca.

ANEXO 6

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ATP III (tres o más):

Obesidad abdominal (perímetro cintura)
- Hombres: >102 cm.
- Mujeres: >88 cm.
Triglicéridos
• Hombres: ≥ 150 mg/dl
• Mujeres: ≥ 150 mg/dl
• O tratamiento farmacológico para los TG
cHDL
• Hombres: <40 mg/dl
• Mujeres: <50 mg/dl
• O tratamiento farmacológico
Presión arterial
• Hombres: $\geq 130/ \geq 85$ mmHg
• Mujeres: $\geq 130/ \geq 85$ mmHg
• O tratamiento con fármacos para la HTA
Nivel de glucosa en ayunas
- Hombres: ≥ 100 mg/dl
- Mujeres: ≥ 100 mg/dl
- O tratamiento farmacológico para la hiperglucemia

- La OMS incluye como criterio necesario la diabetes, la tolerancia anormal a la glucosa o la resistencia a la insulina y añade el índice cintura-cadera, la microalbuminuria;
- En 2005 la International Diabetes Federation (IDF) propuso una nueva definición en la que, compartiendo la mayoría de los criterios del NCEP-ATP III –de los que se precisan al menos 2 para el diagnóstico–, sin embargo, considera condición indispensable la presencia de obesidad abdominal (con medidas específicas para los distintos grupos étnicos y no para el país de residencia), y que en el caso de Europa el límite que se establece para el perímetro abdominal (como parámetro de la obesidad central) es de ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm mujeres.

ANEXO 7

ESTUDIO “RIGIDEZ ARTERIAL AUMENTADA EN LA INFECCIÓN POR VIH”

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se le ofrece participar en un estudio para analizar con detalle el riesgo que sufre de padecer enfermedad cardiovascular, como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Algunos datos sobre su enfermedad

Desde 1996, la utilización de introducción de tratamientos de alta eficacia para el virus VIH (TAR) ha supuesto un cambio fundamental en la evolución de su enfermedad. En los pacientes que siguen el tratamiento correctamente, actualmente se puede considerar una enfermedad crónica. Esto supone que la mortalidad relacionada con la enfermedad ha disminuido mucho. Pero a la vez, están apareciendo algunos efectos adversos debido a estas medicinas y la duración prolongada de la enfermedad y de la infección crónica. Entre los efectos adversos más importantes destaca el incremento de sufrir enfermedad cardiovascular. Identificar a los pacientes que sufren mayor riesgo de presentar infartos de miocardio o enfermedad cerebrovascular es importante para poder prevenir su aparición con el paso del tiempo.

¿Cómo conocer quién presenta riesgo de padecer enfermedad cardiovascular?

La manera más fiable de averiguar quién tiene más posibilidades de desarrollar una enfermedad cardiovascular es mediante técnicas invasivas y costosas, a menudo no exentas de riesgos para el paciente que se somete a ellas. Por ello se han desarrollado diferentes métodos no-invasivos, como el estudio de la rigidez arterial medido a través de la arteria radial en la muñeca mediante ecografía, así como el uso de ecuaciones matemáticas y la determinación de biomarcadores en sangre. Sin embargo, todavía no se conoce bien si estos métodos, que han demostrado ser útiles en la población general, son también aplicables a los pacientes con infección por el virus VIH.

¿Qué son los biomarcadores?

Son moléculas sintetizadas por nuestro organismo cuyos niveles aumentan en las personas con más riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Pretendemos averiguar si el uso de una ecuación matemática (modelo SCORE), que tiene en cuenta diferentes datos (edad, sexo, consumo de tabaco, presión arterial y niveles de colesterol), así como la determinación de biomarcadores en sangre puede ayudarnos a conocer su riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en el futuro.

¿En qué consiste el estudio?

Si decide participar, el médico le realizará una historia clínica y una exploración física. Se hará un análisis de sangre y orina coincidiendo con la próxima analítica para determinar distintos biomarcadores. Además, se medirá mediante ecografía la rigidez de la arteria radial.

¿Tengo necesariamente que participar?

Usted es libre. Puede decidir participar o no. Si decide participar y en cualquier momento cambia de opinión por cualquier motivo, podrá decírselo al personal investigador. Tiene derecho a retirarse del estudio. Su decisión de participar o no, o su decisión de interrumpir su participación no influirá en la relación con su médico ni en la calidad de la atención sanitaria que recibe ahora y en el futuro.

¿Cuáles son los posibles beneficios de mi participación?

La información que se obtenga del estudio y las conclusiones pueden aumentar el conocimiento que tenemos sobre las complicaciones de su enfermedad y tratamiento. En un futuro tanto usted como otras personas con su misma enfermedad, podrían beneficiarse de ello. Los resultados del estudio no necesariamente pueden ofrecerle un beneficio práctico.

¿Existe alguna contraindicación para la participación en el estudio?

No pueden participar los pacientes que tengan enfermedad cardiovascular conocida: antecedentes de ictus, infarto de miocardio, enfermedad renovascular de origen aterosclerótico, claudicación intermitente.

¿Se respetará la confidencialidad de mi participación en el estudio?

Durante este estudio, se recogerán datos de usted. Estos datos se manejarán de acuerdo con la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999. Toda la información sobre usted, relacionada con este estudio, se tratará con la más estricta confidencialidad. Solo la conocerán su médico y los responsables del estudio. Solo se utilizarán para la evaluación científica del estudio.

Contactos para obtener más información:

En caso de que tenga alguna duda relativa al estudio, consulte a su médico.

Nombre del médico:.....

Teléfono de contacto:.....

Formulario de consentimiento informado:

Yo, (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el doctor: y he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio,

☐ Cuando quiera.

☐ Sin tener que dar explicaciones.

☐ Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de que los datos serán tratados con respeto a mi intimidad y a la normativa vigente de protección de datos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio. Recibiré una copia firmada de esta hoja de información al paciente y consentimiento informado.

Firma del paciente:

Fecha:

Firma del investigador:

Fecha:

IX.– BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Centers for Disease Control 'Pneumocystis Pneumonia– Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981; 30: 250–252.
- ² Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, et al. 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220: 868–871.
- ³ Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B, *et al.* Mayo 1984. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV–III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science.* 224 (4648): pp. 500–3.
- ⁴ Centers for Disease Control. Classification system for HTLV–III/LA infections. *MMWR* 1986; 35: 34–339.
- ⁵ Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36 (suppl.): 3–15.
- ⁶ WHO. AIDS: interim proposal for a WHO staging system for HTV infection and disease. *Wkly Epidemiol Rec* 1990; 65: 221–224.
- ⁷ Centers for Disease Control. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: 1–19.
- ⁸ Mitsuya Pr, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'–Azido–3'– Deoxythymidine (BW A509U) : An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T–Lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy–associated virus in vitro. *Proc Nat Acad Sci USA* 1985; 82: 7096– 7100.
- ⁹ Horwitz JP, Chua J, Noel M. Nucleosides. monomethylates of 1–<2'–deoxy–beta – Lyxoburanosyl) thymine. *J Org Chem* 1964; 29: 2076– 2078.
- ¹⁰ Pais de Lacerda A.. El cine como documento histórico: el SIDA en 25 años de cine. *Rev Med Cine 2 (2006): 102–113.*
- ¹¹ Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) World AIDS day report 2011.
http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf

- ¹² Savés M, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:292–8.
- ¹³ Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation*. 2008;118:e29–35.
- ¹⁴ Martínez E, Larrouse M, Gatell JM. Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus, or drugs? *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22:28–34.
- ¹⁵ Gill J, May M, Lewden C, Saag M, Mugavero M, et al. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15; 50(10):1.387–1.396.
- ¹⁶ Kamin DS, Grinspoon SK. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *AIDS* 2005;19(7):641–652.
- ¹⁷ Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348(8):702–710.
- ¹⁸ Currier JS, Kendall MA, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Tebas P et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS* 2007; 21(9):1137–1145.
- ¹⁹ Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El Sadr W et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356(17):1723–1735.
- ²⁰ Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dube MP et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation* 2008; 118(2):198–210.
- ²¹ Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17(17):2479–2486.
- ²² Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2007; 92:2506–12.

- ²³ Obel N, Thompson HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sorensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and uninfected individuals: a population based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1625–3.
- ²⁴ D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration. *Lancet*. 2008;356:1723–35.
- ²⁵ The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283–96.
- ²⁶ Carr A, Grund B, Neuhaus J, El-Sadr WM, Grandits G, Gibert C, et al. Asymptomatic myocardial ischaemia in HIV-infected adults. *AIDS*. 2008; 22:257–67.
- ²⁷ Duong M, Cottin Y, Piroth L, Fargeot A, Lhuiller I, Bobillier M, et al. Exercise stress testing for detection of silent myocardial ischemia in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:523–8.
- ²⁸ Nayak G, Ferguson M, Tribble DR, Porter CK, Rapena R, Marchicelli M, et al. Cardiac diastolic dysfunction is prevalent in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2009;23:231–8.
- ²⁹ Schuster I, Thöni GJ, Edérhy S, Walther G, Nottin S, Vinet A, et al. Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *Am J Cardiol*. 2008;101:1213–7.
- ³⁰ Monforte A, Bongiovanni M. Cerebrovascular disease in highly active antiretroviral therapy-treated individuals: Incidence and risk factors. *J Neurovirol* 2005;11(Suppl. 3):34–7.
- ³¹ Connor MD, Lammie GA, Bell JE, Warlow CP, Simmonds P, Brettle RD. Cerebral infarction in adults AIDS patients. Observations from the Edinburgh IV autopsy cohort. *Stroke* 2000;31:2117–26.
- ³² Cole JW, Pinto AN, Hebel R, Buchholz DW, Earley CJ, Johnson CJ, et al. Acquired Immunodeficiency syndrome and the risk of stroke. *Stroke* 2004;35:51–6.
- ³³ Corral I, Quereda C, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Dronda F, Casado JL, et al. Cerebrovascular ischemic events in HIV-1-Infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: incidence and risk factors. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:559–63.

- ³⁴ Tran Dinh YR, Mamo H, Cervoni J, Caulin C, Saimot AC. Disturbances in the cerebral perfusion of HIV-1 seropositive asymptomatic subjects: a quantitative tomography study of 18 cases. *J Nucl Med* 1990;31:1601-7.
- ³⁵ Brilla R, Nabavi DG, Schulte-Altedorneburg G, Kemény V, Reichelt D, Evers S, et al. Cerebral Vasculopathy in HIV Infection revealed by transcranial Doppler. A pilot study. *Stroke* 1999;30:811-3.
- ³⁶ McMurtray A, Nakamoto B, Shikuma C, Valcour V. Small-Vessel vascular disease in human immunodeficiency virus infection: The Hawaii aging with HIV cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:236-41.
- ³⁷ Depairon M, Chessex S, Sudre P, Redondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals: focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001;15:329-34.
- ³⁸ Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:165-197.
- ³⁹ Thakore A H, Guo C Y, Larson M G, Corey D, Wang T J, Vasan R S, D'Agostino R B, Sr, Lipinska I, Keaney J F, Jr, Benjamin E J. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study) *Am J Cardiol*. 2007;99:1598-1602.
- ⁴⁰ Yudkin J S, Kumari M, Humphries S E, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000;148:209-214.
- ⁴¹ Yoon J K, Kwon H, Khil L Y, Zhang L, Jun H S, Yoon J W. IL-18 induces monocyte chemotactic protein-1 production in macrophages through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and MEK/ERK1/2 pathways. *J Immunol*. 2005;175:8280-8286.
- ⁴² Rabkin S W. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:192-199.
- ⁴³ Ballou S P, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine*. 1992;4:361-368.
- ⁴⁴ Singh U, Devaraj S, Dasu M R, Ciobanu D, Reusch J, Jialal I. C-reactive protein decreases interleukin-10 secretion in activated human monocyte-derived macrophages via inhibition of cyclic AMP production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2469-2475.

- ⁴⁵ Devaraj S, Davis B, Simon S I, Jialal I. CRP promotes monocyte–endothelial cell adhesion via Fcγ receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H1170–H1176.
- ⁴⁶ Pasceri V, Cheng J S, Willerson J T, Yeh E T. Modulation of C–reactive protein–mediated monocyte chemoattractant protein–1 induction in human endothelial cells by anti–atherosclerosis drugs. *Circulation*. 2001;103:2531–2534.
- ⁴⁷ De Lorenzo F, Boffito M, Collot–Teixeira S, Gazzard B, McGregor J L, Shotliff K, Xiao H. Prevention of atherosclerosis in patients living with HIV. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:287–300.
- ⁴⁸ De Lorenzo F, Collot–Teixeira S, Boffito M, Feher M, Gazzard B, McGregor J L. Metabolic–inflammatory changes, and accelerated atherosclerosis in HIV patients: rationale for preventative measures. *Curr Med Chem*. 2008;15:2991–2999.
- ⁴⁹ Reingold J, Wanke C, Kotler D, Lewis C, Tracy R, Heymsfield S, Tien P, Bacchetti P, Scherzer R, Grunfeld C. Association of HIV infection and HIV/HCV coinfection with C–reactive protein levels: the fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM) study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:142–148.
- ⁵⁰ Chaudhary M, Kashyap B, Gautam H, Saini S, Bhalla P. Role of C–reactive protein in HIV infection: a pilot study. *Viral Immunol*. 2008;21:263–266.
- ⁵¹ Lau B, Sharrett A R, Kingsley L A, Post W, Palella F J, Visscher B, Gange S J. C–reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med*. 2006;166:64–70.
- ⁵² Triant V A, Meigs J B, Grinspoon S K. Association of C–reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:268–273.
- ⁵³ MONICA–ARIC–Womens Health study, NHANES–Honolulu Heart Study, Ridker PM *Circulation* 2003; 117: 363–9.
- ⁵⁴ Phillips ML, Lembrestas AU, Schomaker VM. Physical properties for recombinant apolipoprotein(a) and its association with LDL to form on Lp(a)–like complex. *Biochim* 1993;32:3722–8.
- ⁵⁵ Rosenson RS, MD, Stein JH, MD. Lp(a) metabolism and approach to the patient with high Lp(a) levels. ©2002UpToDate®.

- ⁵⁶ Ariyo AA, Thach C y Tracy R. Lipoproteína A, Enfermedad Vascular y Mortalidad en Ancianos. *New England Journal of Medicine* 349(22):2108–2115, Nov. 2003.
- ⁵⁷ Jovicic A, Ivanisevic A, Inanovic I. Lipoprotein (a) in patients with carotid atherosclerosis and ischemic cerebrovascular disorders. *Atherosclerosis* 1993;98:59–65.
- ⁵⁸ Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. 5ta. edición, Saunders, 2001.
- ⁵⁹ Evaluación Del Riesgo De Arterioesclerosis Y Enfermedades Cardiovasculares Mediante La Medición De Las Apolipoproteínas.
http://www.tuotromedico.com/temas/riesgo_apolipoproteinas.htm
- ⁶⁰ Haidari M, Moghadam M, Chinicar M, Ahmadiéh A, Doosti M. Apo lipoprotein B as the best predictor of coronary artery disease in Iranian normolipidemic patients. *Clin Biochem* 2001;34 (2):149–55.
- ⁶¹ Baza Caraciolo B, Pérez de Oteyza C, Carrió Montiel D, Carrió Montiel JC, Salguero Aparicio M, Del Romero Guerrero J. Lipid profile in untreated HIV positive patients with HIV infection: cardiovascular risk factor? *An Med Interna*. 2007 Apr;24(4):160–7.
- ⁶² Bucher HC, Richter W, Glass TR, Magenta L, Wang Q, Cavassini M, Vernazza P, Hirschel B, Weber R, Furrer H, Battegay M, Bernasconi E. Small dense lipoproteins, apolipoprotein B and risk of coronary events in HIV infected patients on antiretroviral therapy: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011.
- ⁶³ Paramo JA, Belouqui O, Roncal C, Benito A, Orbe J. Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid atherosclerosis in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Haematologica* 2004; 89(10):1226–1231.
- ⁶⁴ Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Henkel E, Hanefeld M. Leukocyte count and fibrinogen are associated with carotid and femoral intima-media thickness in a risk population for diabetes. *Cardiovasc Res* 2002; 56(2):277–283.
- ⁶⁵ Madden E, Lee G, Kotler DP, et al. Association of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV-infection. *AIDS* 2008; 22:707.
- ⁶⁶ Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, et al. A prospective study of plasma fibrinogen levels and the risk of stroke among participants in the bezafibrate infarction prevention study. *Am J Med* 2001; 111:457.

- ⁶⁷ Schutgens RE, Esseboom EU, Haas FJ, Nieuwenhuis HK, Biesma DH. Usefulness of a semiquantitative D-dimer test for the exclusion of deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med* 2002; 112:617–21.
- ⁶⁸ Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty RM, Macy EM, Sharrett AR, et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:493–8.
- ⁶⁹ Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, Sparks CE, Oakes D, Greenberg H, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation* 1999;99:2517–22.
- ⁷⁰ Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG, Rupert A, Dutcher L, Badralmaa Y, Natarajan V, Rehm C, Hadigan C, Sereti I. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS*. 2010. June19;24(10):1509–17.
- ⁷¹ McCully K. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2: 386–9.
- ⁷² Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: homocysteine. *Prog Cardiovasc Nurs* 2002; 17: 34–41.
- ⁷³ Seshadri N, Robinson K. Homocisteína, vitaminas B, y arteriopatía coronaria. *Medical Clinics of North America* (ed español) 2000; 84:219–241.
- ⁷⁴ Selhub J, Jacques PF, Bostom AG et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286–291.
- ⁷⁵ Fridman O, D'Eramo JL, Finkelstein AE. Homocisteína plasmática: factor de riesgo independiente de afecciones vasculares oclusivas. *Rev Argent Cardiol* [en línea] 1997 [fecha de acceso 16 de diciembre de 2005]; 65 (5): 571–581.
- ⁷⁶ Guaraldi G, Ventura P, Garlassi E, Orlando G, Squillace N, Nardini G, et al. Hyperhomocysteinaemia in HIV-infected patients: determinants of variability and correlations with predictors of cardiovascular disease. *HIV Med*. 2009;10:28–34.
- ⁷⁷ Raiszadeh F, Hoover DR, Lee I, et al. Plasma Homocysteine Is Not Associated With HIV Serostatus or Antiretroviral Therapy in Women. *JAIDS*. 2009; 51(2): 175–178.
- ⁷⁸ NT-proBNP y BNP.
http://www.rochediagnostics.es/productos_servicios/02010202.html

- ⁷⁹ Kistorp C. et al. N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, C-Reactive Protein and Urinary Albumin Levels as a predictors of Mortality and Cardiovascular Events in older adults. *JAMA*. April 2005, Vol 293, N° 13; 1609–1616.
- ⁸⁰ Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasure H, Kambayashi Y, Inouye K, Imura H. Brain natriuretic peptide as novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87:1402–12.
- ⁸¹ Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, Chen HH, Burnett JC Jr. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res* 2002; 91:1127–34.
- ⁸² Casco VH, Veinot JP, Kuroski de Bold ML, Masters RG, Stevenson MM, de Bold AJ. Natriuretic peptides system gene expression in human coronary arteries. *J Histochem Cytochem* 2002; 50:799–809.
- ⁸³ Harada M, Saito Y, Kuwahara K, Ogawa E, Ishikawa M, Nakagawa O, Miyamoto Y, Kamitani S, Hamanaka I, Kajiyama N, Takahashi N, Masuda I, Itoh H, Nakao K. Interaction of myocytes and nonmyocytes is necessary for mechanical stretch to induce ANP/BNP production in cardiomyocyte culture. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31:S357–59.
- ⁸⁴ Walther T, Klostermann K, Hering-Walther S, Schultheiss HP, Tschope C, Stepan H. Fibrosis rather than blood pressure determines cardiac BNP expression in mice. *Regul Pept* 2003; 116:95–100.
- ⁸⁵ De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362:316–22.
- ⁸⁶ Emdin M, Passino C, Prontera C, Iervasi A, Ripoli A, Masini S, Zucchelli GC, Clerico A. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:627–36.
- ⁸⁷ Rodríguez E, Garcia AM, Foyo E, Amato D, Paniagua R. Role of thyroid hormones on the synthesis and release of atrial natriuretic peptide in rats with acute renal failure. *Nephron Exp Nephrol* 2003; 95:24–9.
- ⁸⁸ Yoshizawa A, Yoshikawa T, Nakamura I, Satoh T, Moritani K, Suzuki M, Baba A, Twanaga S, Mitamura H, Ogawa S. Brain natriuretic peptide response is heterogeneous during beta-blocker therapy for congestive heart failure. *J Card Fail* 2004; 10:310–5.

- ⁸⁹ Emdin M, Clerico A, Clemenza F, Galvani M, Latini R, Masson S, Mulè P, Panteghini M, Valle R, Zaninotto M, Ganau A, Mariotti R, Volpe M, Aspromonte N, Cacciatore G, Cappelletti P, L'Abbate A, Miglio F, Ottani F, Pagani F, Passino C, Plebani M, Sarzani R, Zucchelli G. Italian Association of Hospital Cardiologists; Italian Society of Cardiology; Italian Federation of Cardiology; Italian Society of clinical chemistry and Molecular Biology; Italian Society of Laboratory Medicine; Italian Society of Emergency Medicine. Recommendations for the clinical use of cardiac natriuretic peptides. *Ital Heart J* 2005; 6:430–46.
- ⁹⁰ Waldo SW, Beede J, Isakson S, Villard–Saussine S, Fareh J, Clopton P et al. Pro–B–type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(19):1874–1882.
- ⁹¹ Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350(7):655–663.
- ⁹² Berg T, Zdunek D, Stalke J, Dupke S, Baumgarten A, Carganico A, Hess G. N–terminal pro–B–type natriuretic peptide (NT–proBNP) in HIV individuals on HAART. *Eur J Med Res*. 2007 Apr 26; 12(4):152–60.
- ⁹³ Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical–pathological study. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14(12):1071–1077.
- ⁹⁴ Mansoor A, Althoff K, Gange S, Anastos K, DeHovitz J, Minkoff H et al. Elevated NTpro–BNP levels are associated with comorbidities among HIV–infected women. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25(10):997–1004.
- ⁹⁵ Neumann T, Reinsch N, Neuhaus K, et al. HIV–HEART–Studie sowie die Kompetenznetze Herzinsuffizienz und HIV/AIDS. BNP in HIV–infected patients. *Herz*. 2009 Dec;34(8):634–40.
- ⁹⁶ Duprez DA, Neuhaus J, Tracy R, Kuller LH, Deeks SG, Orkin C, Stoehr A, Woolley IJ, Neaton JD; INSIGHT SMART Group. N–terminal pro–B–type natriuretic peptide (NT–proBNP) predicts cardiovascular disease events in HIV–infected patients. *AIDS*. 2011 Mar 13; 25(5):651–7.
- ⁹⁷ Nikolaou NI, Goritsas C, Dede M, Paissios NP, Papavasileiou M, Rombola AT, et al. Brain natriuretic peptide increases in septic patients without severe sepsis or shock. *Eur J Intern Med*. 2007; 18:535–541.

- ⁹⁸ Ma KK, Ogawa T, de Bold J. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. *J Mol Cell Cardiol.* 2004; 36:505– 513.
- ⁹⁹ Tomaru Ki K, Arai M, Yokoyama T, Aihara Y, Sekiguchi Ki K, Tanaka T, et al. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2002; 34:649–659.
- ¹⁰⁰ Vila G, Resl M, Stelzeneder D, Struck J, Maier C, Riedl M, et al. Plasma NT-proBNP increases in response to LPS administration in healthy men. *J Appl Physiol.* 2008; 105:1741–1745.
- ¹⁰¹ Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Med.* 2006; 12:1365–1371.
- ¹⁰² De Filippi C, van Kimmenade RRJ, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol.* 2008; 101(3A):82–88.
- ¹⁰³ Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS.* 2010; 24:1667–1678.
- ¹⁰⁴ Fischbach “A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests” 7th ed, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins. 2003.
- ¹⁰⁵ Morandi L, Angelini C, Prella A et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neurological Sciences* 2006; 27:303–311.
- ¹⁰⁶ Piscopo TV, McDonald PS, Miller AR. Serum creatine phosphokinase monitoring in patients infected with HIV. *Int J STD AIDS.* 2006 Jan; 17(1):61–2.
- ¹⁰⁷ Masia M, Padilla S, Bernal E, Almenar MV, Molina J, Hernandez I et al. Influence of antiretroviral therapy on oxidative stress and cardiovascular risk: a prospective cross-sectional study in HIV-infected patients. *Clin Ther* 2007; 29(7):1448–1455.
- ¹⁰⁸ Louboutin JP, Agrawal L, Reyes BA, Van Bockstaele EJ, Strayer DS. HIV-1 gp120-induced injury to the blood-brain barrier: role of metalloproteinases 2 and 9 and relationship to oxidative stress. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010 Aug; 69(8):801–16.

- ¹⁰⁹ Wanchu A, Rana SV, Pallikkuth S, Sachdeva RK. Short communication: oxidative stress in HIV-infected individuals: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Dec; 25(12):1307–11.
- ¹¹⁰ Lewis W. Mitochondrial dysfunction and nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy: experimental clarifications and persistent clinical questions. *Antiviral Research*. 2003;58(3):189–197.
- ¹¹¹ Cossarizza A, Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. *AIDS*. 2004;18(2):137–151.
- ¹¹² de la Asunción J, del Olmo ML, Sastre J, et al. AZT treatment induces molecular and ultrastructural oxidative damage to muscle mitochondria. Prevention by antioxidant vitamins. *The Journal of Clinical Investigation*. 1998;102(1):4–9.
- ¹¹³ Kumar GN, Dykstra J, Roberts EM, et al. Potent inhibition of the cytochrome P-450 3A-mediated human liver microsomal metabolism of a novel HIV protease inhibitor by ritonavir: a positive drug-drug interaction. *Drug Metabolism and Disposition*. 1999; 27(8):902–908.
- ¹¹⁴ Hulgan T, Morrow J, D'Aquila RT, et al. Oxidant stress is increased during treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 37(12):1711–1717.
- ¹¹⁵ Helmersson J, Larsson A, Vessby B, Basu S. Active smoking and a history of smoking are associated with enhanced prostaglandin F₂ α , interleukin-6 and F₂-isoprostane formation in elderly men. *Atherosclerosis*. 2005; 181(1):201–207.
- ¹¹⁶ Kirkham PA, Spooner G, Ffoulkes-Jones C, Calvez R. Cigarette smoke triggers macrophage adhesion and activation: role of lipid peroxidation products and scavenger receptor. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003;35(7):697–710.
- ¹¹⁷ Drain PK, Kupka R, Mugusi F, Fawzi WW. Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(2):333–345.
- ¹¹⁸ Tang AM, Lanzillotti J, Hendricks K, et al. Micronutrients: current issues for HIV care providers. *AIDS*. 2005;19(9):847–861.
- ¹¹⁹ Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40(11):1559–1585.

- ¹²⁰ Pachón J., Pujol E., Rivero A. La infección por el VIH. Guía práctica. Sociedad Andaluza de enfermedades infecciosas. 2003. Pág. 570.
- ¹²¹ Ross MJ, Klotman PE, Winston JA. HIV-associated nephropathy: case study and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2000;14:637-645.
- ¹²² Chemlal K. Et al. Dramatic improvement of renal dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected woman treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 805-806.
- ¹²³ Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286(4):421-426.
- ¹²⁴ Bekken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O. Microalbuminuria associated with indicators of inflammatory activity in an HIV-positive population. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3130-7.
- ¹²⁵ Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA, Carpenter CC, Rompalo AM et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(2):203-209.
- ¹²⁶ Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS* 2004; 18(3):541-546.
- ¹²⁷ Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC, Keay S, Ramos E. HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 352(9130):783-784.
- ¹²⁸ Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):461-470.
- ¹²⁹ Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145(4):247-254.
- ¹³⁰ Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, III, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604-612.

- ¹³¹ Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010; 56(3):486–495.
- ¹³² Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(4):648–659.
- ¹³³ Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LM, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2006;145:237–46.
- ¹³⁴ Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1087–92.
- ¹³⁵ Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(2):221–226.
- ¹³⁶ Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(1):29–34.
- ¹³⁷ Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(3):395–406.
- ¹³⁸ Mocroft A, Wyatt C, Szczech L, Neuhaus J, El Sadr W, Tracy R et al. Interruption of antiretroviral therapy is associated with increased plasma cystatin C. *AIDS* 2009; 23(1):71–82.
- ¹³⁹ Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
- ¹⁴⁰ Choi AI, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert C, Szczech LA, Grunfeld C, Shlipak MG: Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 872–882.

- ¹⁴¹ Choi AI, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Volberding PA, Shlipak MG: Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation* 2010; 121: 651–658.
- ¹⁴² Jotwani V, Scherzer R, Choi A, Szczech L, Polak JF, Kronmal RA, Grunfeld C, Shlipak M. Reduced Kidney Function and Preclinical Atherosclerosis in HIV-Infected Individuals: The Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). *Am J Nephrol* 2011;33:453–460.
- ¹⁴³ Serrano-Villar S, Estrada V, Gómez-Garre D, Ávila M, Fuentes-Ferrer M, Sánchez-Parra C, Sainz T, Patiño R, Fernández-Cruz AJ Acquir Immune Defic Syndr. Incipient renal impairment as a predictor of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients. 2012 Feb 1;59(2):141–8.
- ¹⁴⁴ Brenchley J M, Price D A, Schacker T W, Asher T E, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, Bornstein E, Lambotte O, Altmann D. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12:1365–137.
- ¹⁴⁵ Ancuta P, Kamat A, Kunstman K J, Kim E Y, Autissier P, Wurcel A, Zaman T, Stone D, Mefford M, Morgello S. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS One*. 2008;3:e2516.
- ¹⁴⁶ Nockher W A, Bergmann L, Scherberich J E. Increased soluble CD14 serum levels and altered CD14 expression of peripheral blood monocytes in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol*. 1994;98:369–374.
- ¹⁴⁷ Sandanger O, Ryan L, Bohnhorst J, Iversen A C, Husebye H, Halaas O, Landro L, Aukrust P, Froland S S, Elson G. IL-10 enhances MD-2 and CD14 expression in monocytes and the proteins are increased and correlated in HIV-infected patients. *J Immunol*. 2009;182:588–595.
- ¹⁴⁸ Lien E, Aukrust P, Sundan A, Muller F, Froland S S, Espevik T. Elevated levels of serum-soluble CD14 in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: correlation to disease progression and clinical events. *Blood*. 1998;92:2084–2092.
- ¹⁴⁹ Redd A D, Dabito D, Bream J H, Charvat B, Laeyendecker O, Kiwanuka N, Lutalo T, Kigozi G, Tobian A A, Gamiel J. Microbial translocation, the innate cytokine response, and HIV-1 disease progression in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:6718–6723.
- ¹⁵⁰ Papasavvas E, Pistilli M, Reynolds G, Bucki R, Azzoni L, Chehimi J, Janmey P A, DiNubile M J, Ondercin J, Kostman J R. Delayed loss of control of plasma lipopolysaccharide levels after therapy interruption in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2009;23:369–375.

- ¹⁵¹ Peter W. F. Wilson, MD; Ralph B. D'Agostino, PhD; Daniel Levy, MD; Albert M. Belanger, BS; Halit Silbershatz, PhD; William B. Kannel, MD. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 97:1837–1847.
- ¹⁵² Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18):1837–1847.
- ¹⁵³ Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18):1837–1847.
- ¹⁵⁴ D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(6):743–753.
- ¹⁵⁵ Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(3):253–261.
- ¹⁵⁶ Perez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masia R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990–1992. REGICOR Investigators. *Int J Epidemiol* 1998; 27(4):599–604.
- ¹⁵⁷ Tomas AL, Varas LC, Perez I, Puig T, Balaguer V, I. [Risk factors and coronary morbimortality in a Mediterranean industrial cohort over 28 years of follow-up. The Manresa Study]. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54(10):1146–1154.
- ¹⁵⁸ 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007; 28:1462–536.
- ¹⁵⁹ Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105(3):310–315.
- ¹⁶⁰ Wallis EJ, Ramsay LE, Ul H, I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000; 320(7236):671–676.
- ¹⁶¹ Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(5):476–485.

- ¹⁶² Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Alvarez-Sala L, Armario P, Maiques A et al. [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: CEIPC 2008 Spanish adaptation]. *Rev Esp Salud Publica* 2008; 82(6):581–616.
- ¹⁶³ Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28(19):2375–2414.
- ¹⁶⁴ Law MG, Friis-Moller N, El Sadr WM, Weber R, Reiss P, d'Arminio MA et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006; 7(4):218–230.
- ¹⁶⁵ Mangili A, Gerrior J, Tang AM, et al. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1482–1489.
- ¹⁶⁶ Touboul PJ, Vicaud E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S et al. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Arterielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis* 2007; 192(2):363–369.
- ¹⁶⁷ Parra S, Coll B, Aragones G, Marsillach J, Beltran R, Rull A et al. Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIVinfected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV Med* 2009.
- ¹⁶⁸ Polo R, Galindo MJ, Martínez E, Álvarez J, Arévalo JM, Asensi V, et al. Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enf Infecc Microbiol Clín*. 2006;24:96–117
- ¹⁶⁹ Passalaris JD, Sepkowitz KA, Glesby MJ. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000; 31:787–97.
- ¹⁷⁰ Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications *Lancet Infect Dis* 2001; 1:115–24.
- ¹⁷¹ Vascular Programme. Putting Prevention First–Vascular Checks: Risk Assessment and Management. London: Department of Health; 2008.
- ¹⁷² Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Fisiopatología de la enfermedad aterotrombótica coronaria. *Clin Invest Arterioscl*. 2002; 14(5):258–71.

- ¹⁷³ Aterosclerosis y enfermedad isquémica del miocardio. Tribuna Médica. 2010. 102 (7): 289–291.
<http://www.medilegis.com/bancoconocimiento/T/Tribuna102n7pamc2/pamcardio.htm>
- ¹⁷⁴ Göran K, Hansson. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2005; 352:1685–95.
- ¹⁷⁵ Khera A, James A, Peshock R, Hao S, Stanek H, Murphy S. Relationship Between C-Reactive Protein and Subclinical Atherosclerosis: The Dallas Heart Study. Circulation 2006; 113(1):38–43.
- ¹⁷⁶ Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20:1262–75.
- ¹⁷⁷ Duverger N, Kruth H, Emmanuel F, Caillaud JM, Viglietta C, Castro G, et al. Inhibition of atherosclerosis development in cholesterol-fed human apolipoprotein A-I-transgenic rabbits. Circulation 1996; 94:713–7.
- ¹⁷⁸ Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Universidad Pontificia Javeriana de Bogotá. <http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c511.htm>
- ¹⁷⁹ Bennett MR. Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodelling and atherosclerotic plaque rupture. Cardiovasc Res. 1999; 41: 361–8.
- ¹⁸⁰ Geng YJ, Henderson LE, Levesque EB, Muszynski M, Libby P. Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17:2200–8.
- ¹⁸¹ Kolodgie FD, Narula J, Haider N, Virmani R. Apoptosis in atherosclerosis. Does it contribute to plaque instability?. Cardiol Clin. 2001; 19:127–39.
- ¹⁸² Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl JmMed 1997; 336(14):973–979.
- ¹⁸³ Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. Circulation 2000; 101(18):2149–2153.
- ¹⁸⁴ Ridker PM, Koenig W, Fuster V. C-reactive protein and coronary heart disease. N Engl J Med 2004; 351(3):295–298.

- ¹⁸⁵ Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21):2195–2207.
- ¹⁸⁶ Cotter BR. Endothelial dysfunction in HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2006;3:126–31.
- ¹⁸⁷ De Gaetano Donati K, Rabagliati R, Iacoviello L, Cuda R. HIV infection, HAART, and endothelial adhesion molecules: current perspectives. *Lancet Infect Dis* 2004;4:213–22.
- ¹⁸⁸ Crowe SM, Westhorpe CL, Mukhamedova N, Jaworowski A, Sviridov D, Bukrinsky M.J. The macrophage: the intersection between HIV infection and atherosclerosis. *Leukoc Biol*. 2010 Apr; 87(4):589–98.
- ¹⁸⁹ Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2003;60:87–95.
- ¹⁹⁰ Maggi P, Maserati R, Antonelli G. Atherosclerosis in HIV patients: a new face for an old disease? *AIDS Rev* 2006;8:204–9.
- ¹⁹¹ Masiá M, Gutiérrez F. *Factores de riesgo cardiovascular dependientes de la infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(Supl 1):17–23.
- ¹⁹² Dillmon MS, Saag MS, Hamza SH, Adler BK, Marques MB. Unusual thromboses associated with protein S deficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome: case reports and review of the literature. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21(9):753–756.
- ¹⁹³ Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, D'Agostino RB, Wilson PW, Lipinska I et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2):939–943.
- ¹⁹⁴ Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352(9142):1725–30.
- ¹⁹⁵ Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(13):853–60.

- ¹⁹⁶ Negredo E, Ribalta J, Paredes R, et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS* 2002;16:1383-1389.
- ¹⁹⁷ Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al; DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients: association with antiretroviral therapy: results from the D:A:D Study. *AIDS*. 2003;17:1179-93.
- ¹⁹⁸ Periard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV cohort study. *Circulation*. 1999;100:700-5.
- ¹⁹⁹ Hicks C, Cahn P, Ward D, Lazzarin A, Jelaska A, Drulak M, et al. Tripranavir/r maintains long term virological suppression in highly treatment experienced patients - Three year follow-up RESIST. 11th European AIDS Conference, Madrid, October 24-27 2007. Abstract P7.3/25.
- ²⁰⁰ Van der Valk M, Dubé MP, Edmondson-Melançon H, Qian D, Aqeel R, Johnson DJ, et al. Prospective evaluation of the effect of initiating indinavir-based therapy on insulin sensitivity and B-cell function in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:130-4.
- ²⁰¹ Moyle GJ, Baldwin C. Lipid abnormalities during saquinavir soft-gel-based highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 21:423-4.
- ²⁰² Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF et al. Comparison of once daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(5):1011-1019.
- ²⁰³ Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(2):161-167.
- ²⁰⁴ Moyle G. Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45 Suppl 1:S19-S26.
- ²⁰⁵ Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008; 372(9639):646-655.

- ²⁰⁶ Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, van WE, Antunes F, Leen C et al. Efficacy and safety of atazanavir based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* 2007; 44(11):1484-1492.
- ²⁰⁷ Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther* 2008; 5:5.
- ²⁰⁸ Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr., Estrada V, DeJesus E, Staszewski S et al. The KLEAN study of fosamprenavir- ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368(9534):476-482.
- ²⁰⁹ Tomaka F, Lefebvre E, Sekar V, Van BB, Vangeneugden T, Vandevoorde A et al. Effects of ritonavir-boosted darunavir vs. ritonavir-boosted atazanavir on lipid and glucose parameters in HIV-negative, healthy volunteers. *HIV Med* 2009; 10(5):318-327.
- ²¹⁰ Kumar P, Rodríguez-French A, Thompson M, Tashima K, Williams V, Wannamaker P, et al. Prospective study of hyperlipidemia in art-naïve subjects taking combivir/abacavir (COM/ABC), COM/nelfinavir (NFV), or stavudine (d4T)/lamivudine (3TC)/NFV (ESS40002). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002, February 24–28. Washington. 45.
- ²¹¹ Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, Dejesús E, Suleiman JM, Miller MD, et al. 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191–201.
- ²¹² Pozniak AL, Gallant JE, Dejesús E, Campo R, Arribas JR, Gazzard B, et al. Superior outcome for tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV in antiretroviral naïve patients. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. 2005, July 24–27. Rio de Janeiro.
- ²¹³ Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23(12):1547-1556.
- ²¹⁴ Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, Lonca M, Sanz J, Barragan P et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to

once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51(3):290-297.

²¹⁵ Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, Ribera E, Roca V, et al. Efficacy and safety of NRTI's switch to tenofovir plus emtricitabine (Truvada) vs. abacavir plus lamivudine (Kivexa) in patients with virologic suppression receiving a lamivudine containing HAART: The BICOMBO study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, July 22-25 2007. Abstract WESS102.

²¹⁶ Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, Van Leth F, Katlama C, Horban A, et al; Atlantic Study Team. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS*. 2001;15:2407-14.

²¹⁷ Van Leth F, Phanuphak P, Stoes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med*. 2004;1:E1.

²¹⁸ Liappis AP, Roberts AD, Klouj A, Granger SL, Simon JR, Schuck SZ, et al. Plasma lipids and lipoprotein subclasses among efavirenz-treated HIV patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002, September 27-30. San Diego.

²¹⁹ Worm SW., Sabin C., Weber R. et al., Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study," *Journal of Infectious Diseases*, vol. 201, no. 3, pp. 318-330, 2010.

²²⁰ Melzi S., Carenzi L., Cossu MV., Passerini S., Capetti A. And Rizzardini G. Lipid Metabolism and Cardiovascular Risk in HIV-1 Infection and HAART: Present and Future Problems. *Cholesterol*. Volume 2010, Article ID 271504, 13 pages.

²²¹ Riddle TM, Kuhel DG, Woollett LA, Fichtenbaum CJ, Hui DY. HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus. *J Biol Chem*. 2001;276:37514-9.

²²² Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med*. 2001;7:1327-31.

²²³ Madruga JR, Cassetti I, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Holmes CB et al. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir DF in combination with

lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials* 2007; 8(6):381-390.

224 Moyle G, Fisher M, and the SWEET study group. Switching from Combivir to Truvada preserved limb fat: results of a DEXA sub-study of a 48-week randomized study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, February 3-6 2008. Abstract 938.

225 Carr A, Ritzhaupt A, Zhang W, Zajdenverg R, Workman C, Gatell JM et al. Effects of boosted tipranavir and lopinavir on body composition, insulin sensitivity and adipocytokines in antiretroviral-naïve adults. *AIDS* 2008; 22(17):2313-2321.

226 Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(1):74-78.

227 Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C et al. Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(2):139-147 110.

228 Blumer RM, van Vonderen MG, Sutinen J, Hassink E, Ackermans M, van Agtmael MA et al. Zidovudine/ lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22(2):227-236.

229 Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM, Hrovat M, Farrar CT, Frontera W et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(6):E1666-E1673.

230 Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2005; 19(13):1375-1383.

231 De Wit S., Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C et al. Incidence and risk factors for newonset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* 2008; 31(6):1224-1229.

232 Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2007; 45(1):111-119.

- ²³³ Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS et al. Safety and efficacy of raltegravir- based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9692):796-806.
- ²³⁴ Heera J, Ive P, Botes M, DeJesus E, Mayer H, Goodrich J, et al. The MERIT study of Maraviroc in antiretroviral- naïve patients with R5 HIV-1: 96-week results. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, July 19-22 2009. Abstract TuAB103.
- ²³⁵ Sabin CA, D'Arminio Monforte A, Friis-Møller N, Weber R, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Changes over time in risk factors for cardiovascular disease and use of lipidlowering drugs in HIV-infected individuals and impact on myocardial infarction. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1101-10.
- ²³⁶ Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*. 2005;19:953-60.
- ²³⁷ Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, Yarasheski K. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, Midwestern US outpatients population. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 726-34.
- ²³⁸ Boronat M, Chirino R, Varillas VF, Saavedra P, Marrero P, Fábregas M, Novoa FJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the island of Gran Canaria: comparison of three major diagnosis proposal. *Diabetes Med* 2006; 23: 1448-55.
- ²³⁹ Jacobson D, Tang A, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, Wanke C. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIVinfected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 458-66.
- ²⁴⁰ Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, Petrie BL, Burek J, Bailey KR et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987; 2(8554):291-293.
- ²⁴¹ Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Tooda EE, Hashimoto H, Ohno M et al. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers. *Circulation* 2002; 105(9):1028-1030.
- ²⁴² Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Tooda E, Hashimoto H, Nagai R et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet* 2002; 359(9301):133-135.

- ²⁴³ Volzke H, Schwahn C, Wolff B, Mentel R, Robinson DM, Kleine V et al. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population. *Atherosclerosis* 2004; 174(1):99–103.
- ²⁴⁴ Tong DY, Wang XH, Xu CF, Yang YZ, Xiong SD. Hepatitis B virus infection and coronary atherosclerosis: results from a population with relatively high prevalence of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2005; 11(9):1292–1296.
- ²⁴⁵ Ruiz-Sancho A., Soriano, V. Coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis C. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 335 – 346.
- ²⁴⁶ Yoon C et al. Case-control study of diabetes mellitus in HIV-infected patients. *JAIDS* 2004, 37 (4); 1464–1469.
- ²⁴⁷ C. Castaneda-Sceppa; O.I. Bermudez; C. Wanke; J.E. Forrester Predictors of Insulin Resistance Among Hispanic Adults Infected With or at Risk of Infection With the Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus. J. Article, *Journal of Viral Hepatitis*, December 2008.
- ²⁴⁸ Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Deveci B, Astan R, Celebi AS et al. Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified Reardon severity score system. *Circ J* 2008; 72(12):1960–1965.
- ²⁴⁹ Vassalle C, Masini S, Bianchi F, Zucchelli GC. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart* 2004; 90(5):565–566.
- ²⁵⁰ Momiyama Y, Ohmori R, Kato R, Taniguchi H, Nakamura H, Ohsuzu F. Lack of any association between persistent hepatitis B or C virus infection and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 181(1):211–213.
- ²⁵¹ Bedimo R, Westfall A, Mugavero M, Dreschsler H, Khanna N, Saag M. HCV coinfection and risk of acute myocardial and cerebrovascular disease among HIVinfected patients in the pre-HAART and HAART eras. XVII International AIDS Conference 2008.(Abstract THAB0205).
- ²⁵² Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134(2):416–423.
- ²⁵³ Hanouneh IA, Feldstein AE, Lopez R, Yerian L, Pillai A, Zein CO et al. Clinical significance of metabolic syndrome in the setting of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(5):584–589.

- ²⁵⁴ Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005; 54(7):1003-1008.
- ²⁵⁵ Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 2:13-25.
- ²⁵⁶ de Larranaga GF, Wingeyer SD, Puga LM, Alonso BS, Benetucci JA. Relationship between hepatitis C virus (HCV) and insulin resistance, endothelial perturbation, and platelet activation in HIV-HCV-coinfected patients under highly active antiretroviral treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(2):98-103.
- ²⁵⁷ Kawaguchi Y, Mizuta T, Oza N, Takahashi H, Ario K, Yoshimura T et al. Eradication of hepatitis C virus by interferon improves whole-body insulin resistance and hyperinsulinaemia in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29(6):871-877.
- ²⁵⁸ Rodriguez-Torres M, Govindarajan S, Sola R, Clumeck N, Lissen E, Pessoa M et al. Hepatic steatosis in HIV/HCV co-infected patients: correlates, efficacy and outcomes of anti-HCV therapy: a paired liver biopsy study. *J Hepatol* 2008; 48(5):756-764.
- ²⁵⁹ Prasad A, Zhu J, Halcox JP, Wacławski MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:184-90.
- ²⁶⁰ Portilla J. Factores de riesgo cardiovascular dependientes del paciente en población con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27 (Supl 1):10-16.
- ²⁶¹ Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004; 109(13):1603-1608.
- ²⁶² Polo R, Galindo MJ, Martínez E, Álvarez J, Arévalo JM, Asensi V, et al. Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enf Infecc Microbiol Clín*. 2006;24:96-117.
- ²⁶³ Mercie P, Thiebaut R, Aurillac-Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Cipriano C, et al. Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1 infected patients. *HIV Medicine* 2005;6:380-7.

- ²⁶⁴ Mercie P, Thiebaut R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives M, Morlat P, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid-intima media thickness measurement. *Ann Med* 2002;34: 55-63.
- ²⁶⁵ Chironi G, Escaut L, Gariepy J, Cogny A, Monsuez J, Levenson J, et al. Brief report: carotid intima-media thickness in heavily pretreated HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:490-3.
- ²⁶⁶ Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, Aragonés G, Montero M, Camps J, et al. The role of immunity and inflammation in the progression of atherosclerosis in patients with HIV infection. *Stroke* 2007;38:2477-84.
- ²⁶⁷ Jericó C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A, Gimeno-Bayón JL, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients. Role of combination antiretroviral therapy. *Stroke* 2006;37:812-7.
- ²⁶⁸ Van Wijk JPH, de Koning EJP, Castro Cabezas M, Joven J, Roodt J, Rabelink TJ, Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Cardiol* 2006;47:1117-23.
- ²⁶⁹ Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:720-6.
- ²⁷⁰ Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009;23:1059-67.
- ²⁷¹ de Lemos JA, Lloyd-Jones DM. Multiple biomarker panels for cardiovascular risk assessment. *N Engl J Med* 2008; 358(20):2172-2174.
- ²⁷² Wilson PW, Smith SC, Jr., Blumenthal RS, Burke GL, Wong ND. 34th Bethesda Conference: Task force #4--How do we select patients for atherosclerosis imaging? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(11):1898-1906.
- ²⁷³ Van Wijk JPH, De Koning EJP, Cabezas MC, Joven J, Op't Roodt J, Rabelink TJ, et al. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus infected patients. *J Am Col Cardiol*. 2006;47:1117-23.
- ²⁷⁴ Van Vonderen MG, Smulders YM, Stehouwer CD, Danner SA, Gundy CM, Vos F, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:153-61.

- ²⁷⁵ Dubé MP, Gorski JC, Shen C. Severe impairment of endothelial function with the HIV-1 protease inhibitor indinavir is not mediated by insulin resistance in healthy subjects. *Cardiovasc Toxicol*. 2008;8:15–22.
- ²⁷⁶ Lorenz MW, Von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006; 37:87–92.
- ²⁷⁷ Maggi P, Perilli F, Lillo A, Gargiulo M, Ferraro S, Grisorio B, et al. Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis*. 2007;192:407–12.
- ²⁷⁸ Baker J, Duprez D, Rapkin J, Grimm R, Neaton J, Henry K. Untreated HIV infections is associated with impaired arterial elasticity. 16th CROI; 2009. Abstrac 725.
- ²⁷⁹ Van Gulider G, Stauffer B, Mestek M, Westby C, Greiner J, Connick E, et al. HIV-1 Infection is associated with accelelerated vascular aging. 16th CROI; 2009. Abstrac 731.
- ²⁸⁰ Newman AB, Siscovick DS, Manolio PA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Anklearm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993; 88:837–45.
- ²⁸¹ Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality. The Strong Heart Study. *Circulation*. 2004; 109:733–9.
- ²⁸² O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum. Results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2006; 113:388–93.
- ²⁸³ Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:315–24. 66.
- ²⁸⁴ Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid inyima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidente: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2008;168:1333–9.
- ²⁸⁵ Mangili A, Gerrior J, Tang AM, O'Leary DH, Polak JK, Schaefer EJ, et al. Risk of cardiovascular disease in a cohorte of HIV-infected adults: a study using carotid

intima-media thickness and coronary artery calcium score. Clin Infect Dis. 2006;43:1482-9.

²⁸⁶ Lebech AM, Kristoffersen US, Wiinberg N, Kofoed K, Andersen O, Hesse B, et al. Coronary and peripheral endothelial function in HIV patients studied with positron emission tomography and flow-mediated dilation: relation to hipercolesterolemia. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:2049-58.

²⁸⁷ Bryan Williams, MD, FRCP, Peter S. Lacy, PhD; M. Simon Thom, MD, FRCP; et al. Differential Impact of Blood Pressure Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study, Substudy of ASCOT trial Investigators; CAFE;. Circulation, 2006; 113:1213-1225.

²⁸⁸ McEniery CM, Yasmin, Hall IR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Cardiol 2005; 46: 1753-1760.

²⁸⁹ Sáez-Pérez JM. Distensibilidad arterial: un parámetro más para valorar el riesgo cardiovascular. SEMERGEN. 2008; 34(6):284-90.

²⁹⁰ Palma JL. Métodos no invasivos para la evaluación de las propiedades físicas de las grandes arterias en la hipertensión arterial. Nefrología. 2002; XXII (Suplemento3):16-20.

²⁹¹ Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, London G, Safar M. Pulse pressure and aortic pulse wave velocity but not carotid wave reflections are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. AmJ Hypertens. 2001;14:91-7.

²⁹² Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S. Sympathetic activation decreases radial artery compliance in humans. Am J Physiol 1994;267:H1368-H1376.

²⁹³ Giannattasio C, Failla M, Stella ML, Mangoni AA, Turrini D, Carugo S, Pozzi M, Grassi G, Mancia G. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. Hypertension 1995;26:491-496.

²⁹⁴ Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25:932-43.

²⁹⁵ Slotwimer DJ, Devereux RB, Schwartz JE, Pickering TG, De Simone G, Roman MJ. Relation of age to left ventricular function and systemic hemodynamics in uncomplicated mild hypertension. Hypertension. 2001;37:1404-9.

- 296 Atwood LD, Samollow PB, Hixson JE, Stern MP, MacCluer JW. Genome-wide linkage analysis of pulse pressure in Mexican Americans. *Hypertension*. 2001;37:425–8.
- 297 Laurent S, Katsahian S, Massot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension. *Stroke*. 2003; 34: 1203–6.
- 298 Izzo Jr. J. Pulse contour analysis and augmentation index: it's time to move beyond cuff blood pressure measurement. *Am J Hypertens*. 2005;18:1S–2S.
- 299 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006. 27: 2588–2605.
- 300 Bonet Sol J. Aplicación práctica de la medida de la onda del pulso en el estudio de la rigidez arterial. *Hipertensión (Madrid)*. 2007; 24(1):30–4.
- 301 Nelson M, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive Measurement of Central Vascular Pressures With Arterial Tonometry: Clinical Revival of the Pulse Pressure Waveform? *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(5):460–472.
- 302 Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and risk of Atherosclerotic Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:554–66.
- 303 Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932–937.
- 304 Adji A, O'Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit* 2004;9:115–121.
- 305 Fetis B, Nevo E, Chen CH, Kass DA. Parametric model derivation of transfer function for noninvasive estimation of aortic pressure by radial tonometry. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999;46:698–706.
- 306 Description of Sphygmocor.
[http://atcormedical.com/pdf/Spanish/SphygmoCor%20Px%20Datashet%20DCN%20100644%20Rev%201-0%20\(Spanish\).pdf](http://atcormedical.com/pdf/Spanish/SphygmoCor%20Px%20Datashet%20DCN%20100644%20Rev%201-0%20(Spanish).pdf)
- 307 The population mean and normal range for Augmentation Index (Aix). Cockcroft, Cardiff UK, unpublished.

- 308 Murgo JP *et al.* Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980; 62: 105–116.
- 309 Takazawa K, *et al.* A clinical study of the second component of left ventricular systolic pressure. *J Tokyo Med Coll* 1987; 45:256–27.
- 310 Cardiosistemas S.R.L. Buenos Aires, abril 2011. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2011/Dispo_2380-11.pdf
- 311 London G, Asmar R, O'Rourke M, Safar M; REASON Project Investigators. Mechanisms of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive patients: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:92–9.
- 312 Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, *et al.* Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients: A Longitudinal Study. *Hypertension*. 2002;39:10–5.
- 313 Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of Capacitive and conduit Arteries: Prognostic Significance for End-Stage Renal Disease Patients. *Hypertension*. 2005; 45:592–6.
- 314 Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redo'n J. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertension* 2003;41:646–650.
- 315 Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancia G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1925–1929.
- 316 Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:127–132.
- 317 Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol* 1997;273:H2186–H2191.
- 318 Meaney E, Samaniego V, Alva F, Valdovinos RA, Marrufo R, Vela A, Allen T, Misra A, Madsen R. Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. *Pediatr Cardiol* 1999;20:203–205.
- 319 Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. *Bogalusa Heart Study. Arteriosclerosis* 1986;6: 378–386.

- ³²⁰ Benetos A, Topouchian J, Ricard S, Gautier S, Bonnardeaux A, Asmar R, Poirier O, Soubrier F, Safar M, Cambien F. Influence of angiotensin II Type 1 receptor polymorphism on aortic stiffness in never-treated hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26:44-47.
- ³²¹ Wojciechowska W, Staessen J, Stolarz K, Nawrot T, Filipovsky J, Ticha M, Bianchi G, Brand E, Cwynar M, Grodzicki T, Kuznetsova T, Struijker-Boudier HA, Svobodova V, Thijs L, Van Bortel L, Kawecka-Jaszcz K, European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Association of peripheral and central arterial wave reflections with the CYP11B2-344C allele and sodium excretion. *J Hypertens* 2004;22:2311-2319.
- ³²² Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E, Lacroix C, Asmar R, London GM, Blacher J. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;34:837-842.
- ³²³ Turesson C, Jacobsson L, Ryden Ahlgren A, Sturfelt G, Wollmer P, Lanne T. Increased stiffness of the abdominal aorta in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:896-901.
- ³²⁴ Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DR, Wilkinson IB. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum* 2004;50:581-588.
- ³²⁵ Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. - Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;37:1075-1082.
- ³²⁶ Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement from healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1348-1359.
- ³²⁷ McEniery CM, Yasmin, Hall IR, et al. Normal vascular aging: differential effects of wave reflection and aortic pulse wave velocity. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1753-1760.
- ³²⁸ Brown Y, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *Q J Med* 1999 92:595-600.
- ³²⁹ Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003;41:183-187.

- 330 Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: Nearly as large as smoking. *Circulation* 2005;111:2684–2698.
- 331 Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Panagiotakos D, O'Rourke M, Stefanidis C. Cigar smoking has an acute detrimental effect on arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2004;17:299–303.
- 332 Van Trijp MJCA, Bos WJW, van der Shouw YT, et al. Alcohol and arterial wave reflections in middle aged and elderly men. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:615–621.
- 333 Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:S109–S111.
- 334 Park S-H, Shim KW. Reduction in visceral adiposity is highly related to improvement in vascular dysfunction among obese women: An assessment of endothelial function by radial artery pulse wave analysis. *Yonsei Med J* 2005; 46:511–518.
- 335 Duanping Liao, Donna K. Arnett, Herman A, et al, The ARIC Study, Hypertension, 1999; 34:201–206.
- 336 Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Westerhof N, Stehouwer CD. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension* 2004;43:176–181.
- 337 Schram MT, Schalwijk CG, Bootsma AH, Fuller JH, Chaturvedi N, Stehouwer CDA. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension* 2005;46:232–237.
- 338 Wilkinson I, Cockcroft J. Cholesterol, endothelial function and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:237–242.
- 339 Ferrier K, Muhlmann M, Baguet J, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1020–5.
- 340 Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–2090.

- ³⁴¹ Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, auer D, Newman A, Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111:3384-3390.
- ³⁴² Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657-663.
- ³⁴³ Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664-670.
- ³⁴⁴ Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
- ³⁴⁵ Lekakis J, et al. Association of highly active antiretroviral therapy with increased arterial stiffness in patients infected with human immunodeficiency virus. *American Journal of Hypertension* (online edition), 2009.
- ³⁴⁶ Van Vonderen MGA, et al. Increase in carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness but improvement in several markers of endothelial function after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2009; 199: 1.186-1.194.
- ³⁴⁷ Baker J, Henry K, Patel P, and others (CDC Study Investigators). Progression of Carotid Intima-media Thickness in a Contemporary HIV Cohort. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco. February 16-19, 2010.
- ³⁴⁸ Sevastianova K, Sutinen J, Westerback J, Ristola M and Yki-Järvinen H. Arterial stiffness in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy.* 2005. 10:925-935
- ³⁴⁹ Kaplan RC et al. Low CD4+ T-cell Count as a Major Atherosclerosis Risk Factor in HIV-infected Women and Men. *AIDS.* 2008;22(13):1615-1624.
- ³⁵⁰ Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi EM, Wood K, Holmberg SD, Brooks JT; HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis.* 2010 Aug 15; 51(4):435-47.

- ³⁵¹ Ho J, Deeks S, Hecht S, and others. Earlier Initiation of ART in HIV-infected Individuals Is Associated with Reduced Arterial Stiffness. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco. February 16–19, 2010.
- ³⁵² Kaplan R, Sinclair E, Landay A and others. T Cell Senescence and T Cell Activation Predict Carotid Atherosclerosis in HIV-infected Women. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco. February 16–19, 2010.
- ³⁵³ Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, Tucker WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest*. 1992;102:1193–1198.
- ³⁵⁴ Nürnberger I, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002 Dec;20(12):2407–14.
- ³⁵⁵ Ferraioli G, Tinelli C, Maggi P, Gervasoni C, Grima P, Viskovic K, Carerj S, Filice G, Filice C. Arterial Stiffness Evaluation in HIV-Infected Subjects Study Group. Arterial stiffness evaluation in HIV-positive patients: a multicenter matched control study. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Nov;197(5):1258–62.
- ³⁵⁶ Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodriguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(16):606–612.
- ³⁵⁷ Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2006;7:404–10.
- ³⁵⁸ Smith CJ, Levy I, Sabin CA, Kaya E, Johnson MA, Lipman MC. Cardiovascular risk factors and antiretroviral therapy in an HIV UK population. *HIV Med*. 2004;5:88–92.
- ³⁵⁹ Santos J, Palacios R, González M, Ruiz J, Márquez M. Atherogenic lípido profile and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients (Netar Study). In *J STD AIDS*. 2005;16:677–80.
- ³⁶⁰ Khalsa A, Karim R, Mack WJ, Minkoff H, Cohen M, Young M, et al. Correlates of prevalent hypertension in a large cohort of HIV-infected women: Women's Interagency HIV Study. *AIDS*. 2007;21:2539–41.
- ³⁶¹ Klein D, Hurley LB, Quesenberry Jr CP, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection?. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:471–7.

- 362 Sattler FR, Qian D, Louie S, Johnson D, Briggs W, De Quattro V, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15:2001-10.
- 363 Palacios R, Santos J, García A, Castells E, González M, Ruiz J, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients. *HIV Med*. 2006;7:10-5.
- 364 Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, et al. Hypertension among HIV patients: Prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2003;21:1377-82.
- 365 Jerico C, Knobel H, Montero M, Sorli ML, Guelar A, Gimeno JL, et al. Hypertension in HIV-infected patients: Prevalence and related factors. *Am J Hypertens*. 2005;18:1396-401.
- 366 Gallego M, Palacios R, Salas D, Hidalgo A, Orihuela F, Roldán J, Grana M, Olalla J, del Arco A, Colmenero J, Márquez M, Santos J. Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI). Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y desíndromem metabólico en una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del sur de España. Estudio PREGO. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. Abril 2009. 21; 2: 62-67.
- 367 Estrada V, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, de Villar NG, Zabena C, Fernandez C et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism* 2006; 55(7):940-945.
- 368 Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Actualización junio 2011.
http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio_2011.pdf
- 369 Wand H, Calmy A, Carey DL, Samaras K, Carr A, Law MG, Cooper DA, and Emery S, on behalf of the INITIO Trial International Coordinating Committee. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* 2007, 21: 2445-2453.
- 370 Brown TT, Cole SR, Li X, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1179-84.
- 371 Steinhart CR, Emons MF. Risks of cardiovascular disease in patients receiving antiretroviral therapy for HIV infection: implications for treatment. *AIDS Reader* 2004; 14: 86-90, 93-95.

- 372 Baker JV, Duprez D, Rapkin J, et al. Untreated HIV Infection and Large and Small Artery Elasticity. *JAIDS*. 2009 (September);52(1): 25–31.
- 373 HO Jennifer E, DEEKS Steven G, HECH Frederick M, YU XIE SCHNELL Amanda, MARTIN Jeffrey N, GANZ Peter, HSUE Priscilla Y. Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4⁺ T-cell counts is associated with reduced arterial stiffness in HIV-infected individuals. *AIDS* 2010. 24, nº12, pp. 1897–1905.
- 374 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. October 14, 2011; 1–167. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- 375 Guías clínicas de la Sociedad Europea del SIDA. Disponible en <http://onusida.org.co/documentos/eacsguidelinesSpanish5-4.pdf>
- 376 Documento de consenso de Gesida/ Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida sobre el tratamiento antirretroviral del adulto (Actualización enero 2012). Disponible en <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcycrc2012-Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf>
- 377 Mattana J, Siegal FP, Sankaran RT, Singhl PC. Absence of age-related increase in systolic blood pressure in ambulatory patients with HIV infection. *Am J Med Sci*. 1999;317:232–7.
- 378 De Saint Martin L, Vandhuick O, Guillo P, Bellein V, Bresollete L, Roudaut N, et al. Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulated time exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). *Atherosclerosis* 2006;185:361–7.
- 379 Papiță A, Albu A, Fodor D, Itu C, Cârstina D. Arterial stiffness in HIV infected patients. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*. June 2011. Vol XV, Number 2: 111–116.
- 380 Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, et al. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis* 2002;162:433–8.
- 381 Bongiovanni M, Casana M, Cicconi P, Pisacreta M, Codemo R, Pelucchi M, et al. Predictive factors of vascular intima media thickness in HIV-positive subjects. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:195–9.
- 382 Gómez-Sirvent JL, Alonso-Socas MM, Santolaria-Fernández FJ, González-Reimers CE, Rodríguez-Moreno F, Essardas-Daryanani 8. Prognostic value of triglyceride levels in early HIV infection. *AIDS* 1994; 8:1740–1741.

³⁸³ González-Clemente dM, Miró dM, Navarro MP, Zamora L, Vilardelí E. High triglyceride levels as a predictor of mortality in AIDS patients (letter). AIDS 1993; 7: 1022– 1023.

³⁸⁴ Swillens A, Segers P. Assessment of arterial pressure wave reflection: Methodological considerations. Artery Research 2008; 2: 122–31.